

Pacient s angioedémem – co by měl vědět praktický lékař?

MUDr. Marta Sobotková

Ústav imunologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

Angioedém je lokalizovaný přechodný otok kůže a sliznic způsobený zvýšenou vaskulární permeabilitou. V jeho patogenezi se uplatňují dva hlavní mediátory – bradykinin a histamin. Rozlišení histaminergního a bradykininem mediovaného angioedému je klíčové pro volbu správné terapie.

Klíčová slova: angioedém, bradykinin, histamin, kopřivka, C1 inhibitor.

Patient with angioedema – what a general practitioner should know?

Angioedema is self-limited localized subcutaneous or submucosal swelling due to enhanced vascular permeability. There are two main mediators involved in angioedema pathogenesis – histamine and bradykinine. Distinguishing between histaminergic and bradykinin mediated angioedema is crucial for choosing an effective treatment.

Key words: angioedema, bradykinin, histamine, urticaria, C1 inhibitor.

Úvod

Angioedém je přechodný lokalizovaný nezářetlivý otok, způsobený zvýšenou vaskulární permeabilitou v hlubších vrstvách kůže a sliznic. Zvýšená propustnost endoteliální stěny vede k přestupu tekutiny do intersticia, ale v místě otoku nedochází ke vzniku zánětlivého infiltrátu (1). K rozvoji angioedému dochází během minut až hodin a spontánně regreduje během hodin až dnů. Angioedém zpravidla v jedné lokalitě nepřetrvává déle než 5 dnů, a chronické otoky tedy nelze považovat za angioedém (1, 2). Otoky charakteru angioedému bývají zpravidla asymetrické a postihují různé lokality bez ohledu na jejich ovlivnění gravitací (2). Uvádí se, že angioedém se v průběhu života může vyskytnout až u 15 % populace (3).

Klasifikace angioedémů

Angioedémy lze klasifikovat podle více měřítek. Z patogenetického hlediska dělíme an-

gioedémy *podle předpokládaného příčinného mediátoru* na histaminergní (související s aktivací žírných buněk), bradykinem mediované a angioedémy s neznámým mechanismem. Znalost suspektního příčinného mediátoru je klíčová pro volbu správné terapie (4, 5).

Angioedémy asociované s aktivací žírných buněk jsou zpravidla doprovázeny svěděním a kopřivkou a mohou být součástí anafylaktické reakce. V jejich patogenezi se uplatňuje zejména histamin a další mediátory žírných buněk (heparin, leukotrien C4, prostaglandin D2). Aktivace žírných buněk může být IgE

mediovaná, jak se typicky děje po kontaktu s alergenem, ale může k ní docházet i non-IgE mediovanými imunologickými mechanismy, jako je tomu u idiopatického histaminergního angioedému (a chronické spontánní či indukovatelné urtikárie). Aktivace žírných buněk může být i přímá (např. po podání jodových kontrastních látek či opiátů). Do této kategorie řadíme i angioedémy vyvolané zásahem do metabolismu kyseliny arachidonové, jako je tomu u hypersenzitivních reakcí na kyselinu acetylsalicylovou a nesteroidní antirevmatika (reakce na tuto skupinu léků však může být

Tab. 1. Základní charakteristika histaminergních a non-histaminergních angioedémů (7)

| Typ angioedému | Histaminergní | Non-histaminergní |
|--|-----------------|------------------------------------|
| Začátek příznaků | rychlý (minuty) | pomalý (hodiny) |
| Trvání angioedému | 12–24 hodin | 48–72 hodin (i více) |
| Výskyt urtikárie | častý | není |
| Otok laryngu | možný | možný |
| Bronchospasmus | častý | vzácný |
| Bolest břicha | možná | častá (u hereditárního angioedému) |
| Léčba kortikosteroidy, antihistaminiky a adrenalinem | efektivní | neefektivní |

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Marta Sobotková, marta.sobotkova@fnmotol.cz
Ústav imunologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

Cit. zkr: Med. praxi 2021; 18(5): 331–335
Článek přijat redakcí: 27. 8. 2021
Článek přijat k publikaci: 29. 9. 2021

Tab. 2. Přehled angioedémů bez kopřivky (4)

| Onemocnění | Předpokládaný patogenetický mechanismus | Stručná charakteristika |
|--|---|---|
| HAE C1-INH | bradykinin | HAE-1, HAE-2 – onemocnění podmíněné mutací v genu pro C1 inhibitor, předpokládaná prevalence 1 : 50 000, dědičnost autosomálně dominantní. |
| HAE nC1-INH se známou genetickou příčinou | bradykinin, u HAE-ANGPT1 a HAE-MYOF porucha vaskulární permeability | HAE-ANGPT1, HAE-FXII, HAE-HS3ST6, HAE-KNG1, HAE-MYOF, HAE-PLG – vzácná onemocnění s rodinným výskytem angioedémů bez kopřivky podmíněné známou mutací, publikované soubory pacientů jsou zatím velmi malé. |
| HAE nC1-INH s neznámou genetickou příčinou | neznámo, pravděpodobně bradykinin | HAE-UNK – pomýšlíme na něj u pacientů s rekurentními angioedémy bez kopřivky, které se vyskytují i u rodinných příslušníků pacienta, příčinná mutace není známa. |
| AAE C1-INH | bradykinin | Deficit C1 inhibitoru vzniká sekundárně v souvislosti s jiným základním onemocněním, nejčastěji lymfoproliferací, onemocnění je asi 10x vzácnější než HAE C1-INH. |
| Angioedém alergický | aktivace žírných buněk | Vzniká po kontaktu s alergenem. |
| Angioedém léky indukovaný | různé | Bradykininem mediované léky indukované angioedémy jsou asociované s užíváním inhibitorů ACE, DPP-4, neprilysinu, mTOR či antifibrinolytik. Nealergické histaminergní angioedémy mohou souviset např. s užíváním nesteroidních antirevmatik. |
| Angioedém idiopatický histaminergní | aktivace žírných buněk | Angioedém bez známé příčiny, reagující na léčbu antihistaminiky a kortikosteroidy. |
| Angioedém idiopatický non-histaminergní | neznámo | Angioedém vznikající bez známé příčiny, který nereaguje na léčbu antihistaminiky. Rodinná anamnéza je stran výskytu angioedémů negativní. |

AAE-C1-INH – získaný angioedém s deficitem C1 inhibitoru; HAE-1 – hereditární angioedém s deficitem C1 inhibitoru; HAE-2 – hereditární angioedém s dysfunkcí C1 inhibitoru; HAE-ANGPT1 – hereditární angioedém s mutací genu pro angiotensinogen; HAE C1-INH – hereditární angioedém s deficitem C1 inhibitoru; HAE-FXII – hereditární angioedém s mutací genu pro faktor XII; HAE-HS3ST6 – hereditární angioedém s mutací v genu pro heparan sulfát 3-O sulfotransferázu 6; HAE-MYOF – hereditární angioedém s mutací genu pro myoferlin; HAE-PLG – hereditární angioedém s mutací genu pro plazminogen; HAE-UNK – hereditární angioedém s neznámou mutací

i IgE mediovaná) (4, 5). Základní charakteristika histaminergních a non-histaminergních angioedémů viz tabulka 1.

Angioedémy mediované bradykininem zpravidla nedoprovází svědění ani kopřivka, ale oproti angioedémům histaminergním častěji postihuje sliznice trávicího systému. Tento typ angioedému nereaguje na podání antihistaminik a kortikosteroidů a vyžaduje léčbu specifickou (viz kapitola Léčba angioedému). Příčinou je nepoměr mezi produkcí bradykininu v systému kalikrein-kininy a jeho odbouráváním. K nadprodukcí bradykininu typicky dochází u pacientů s deficitem C1 inhibitoru (vrozeným nebo získaným) a u některých forem hereditárního angioedému bez deficitu C1 inhibitoru. Zvýšená tvorba bradykininu se jako patogenetický mechanismus pravděpodobně uplatňuje i u angioedémů asociovaných s podáním fibrinolytik (aktivátorů plazminogenu). K poruše odbourávání bradykininu často dochází iatrogeně při terapii léky ovlivňujícími enzymy zapojenými do je-

ho degradace. Z těchto farmak jsou nejdéle zmiňovány inhibitory enzymu konvertujícího angiotensin (ACE), ale nověji sem patří i inhibitory dipeptidylpeptidázy 4 (DPP-4, gliptiny) a inhibitory neprilysinu (sakubitril) (4, 5).

Angioedémy s neznámým patogenetickým mechanismem představují heterogenní skupinu onemocnění, u kterých v některých případech můžeme nalézt i kopřivku. Jejich základním představitelem je idiopatický non-histaminergní angioedém, ale můžeme sem zařadit i angioedémy doprovázející infekční onemocnění, hypereozinofilní a Gleichův syndrom, některé angioedémy polékové (např. asociované s léčbou blokátory kalciových kanálů, sirolimem, amiodaronem, metoprololem a dalšími) a urtikariální hypokomplementemickou vaskulitidu (4, 5).

Další možná klasifikace dělí angioedémy **podle přítomnosti či nepřítomnosti kopřivky**.

U **angioedémů s kopřivkou** hraje v patogenезi roli aktivace mastocytů. Urtikárie se v průběhu života vyskytne až u 15–25 % jedin-

ců a u 40 % z nich ji doprovází i angioedém (6). Podle průběhu dělíme kopřivku dále na akutní (trvající méně než 6 týdnů) a chronické (trvající déle než 6 týdnů). Chronickou urtikárii dále dělíme podle příčiny na chronickou spontánní urtikárii (CSU), u které je spouštěč neznámý, a kopřivku indukibilní (se známým spouštěčem), kam patří kopřivka chladová, tlaková, solární, tepelná, vibrační, cholinergní, kontaktní, akvagenní a symptomatický dermatografismus (urticaria factitia) (7).

Angioedémy bez kopřivky z hlediska patogeneze představují heterogenní skupinu onemocnění. Základní klasifikace dále dělí angioedémy bez kopřivky na vrozené a získané, které pak můžeme dále dělit podle přítomnosti (nebo nepřítomnosti) deficitu C1 inhibitoru (tab. 2) (4).

Diagnostika angioedému

Diagnóza angioedému je čistě klinická a doplňovaná vyšetření mají za úkol zejména pomoci odhalit jeho příčinu a navrhnout správnou terapii. Také je třeba odlišit angioedém od jiných klinických stavů, které ho mohou připomínat (tzv. pseudoangioedémy (tab. 3)).

V rámci fyzikálního vyšetření pozorujeme otok, který bývá asymetrický. Kůže v oblasti otoku je někdy zarudlá a pacient si může stěžovat na bolest, pocit napětí, pálení či svědění. Mezi nejčastěji postižené části těla patří obličej včetně rtů, dutina ústní a horní cesty dýchací, končetiny, genitál a stěna trávicí trubice. Zatímco otoky končetin a obličeje jsou nápadné a snadno rozpoznatelné na první pohled, otok stěny trávicího systému mívá příznaky velmi nespecifické, jako bolest břicha, nevolnost, zvracení, průjem nebo naopak zácpa. Ke stanovení správné diagnózy je v tomto případě nutná vizualizace prosáknutí střevní stěny za použití zobrazovacích vyšetření. Angioedémy v oblasti dutiny ústní a dýchacích cest pacienta bezprostředně ohrožují na životě. Mezi časné příznaky otoku laryngu patří pocíty svírání hrdla, zhrubění hlasu a poruchy polykání. Kromě vlastního otoku je v rámci fyzikálního vyšetření také nutné hledat další příznaky, které odpovídají aktivaci žírných buněk. Mezi ně patří kopřivka, bronchospasmus, generalizovaný pruritus, zarudnutí a hypotenze (2, 4).

Tab. 3. Přehled některých onemocnění připomínajících angioedém (4, 11)

| Onemocnění | Základní charakteristika |
|---|--|
| Akutní kontaktní dermatitida | Vzniká po kontaktu s alergenem nebo iritačně působící látkou, otok bývá zarudlý, bolestivý nebo svědí, mohou být přítomny puchýřky, hojení může probíhat s deskvamací. Vznik klinických projevů může být dán čistě iritačně, bez účasti imunitních mechanismů (iritační kontaktní dermatitida) nebo může být podmíněn imunopatologickou reakcí IV. typu (alergická kontaktní dermatitida). Anamnesticky je důležitý údaj o kontaktu s cizorodou látkou. |
| Erysipel a další zánětlivé procesy | Zánětlivý otok bývá zarudlý, teplý s může být doprovázený teplotou. Laboratorně bývají zvýšené zánětlivé parametry a v průběhu hojení může docházet k deskvamaci. |
| Autoimunitní onemocnění | Otoky mohou doprovázet systémový lupus erythematosus, dermatomyositis a polymyositis, Sjögrenův syndrom či akutní stadia sklerodermie. Jsou chronické a doprovázejí je další symptomy a typické laboratorní nálezy. |
| Lymfedém | Lymfedémy jsou způsobené nepoměrem mezi tvorbou a odtokem lymfy. Mohou být primární (vrozené) nebo sekundární v důsledku jiného onemocnění (malignity, infekce, trauma, zánět...). Rozvoj otoku je pomalý, s postupem času se stává tuhým a fibrotizuje. K posouzení stavu lymfatického systému pomáhají zobrazovací metody. |
| Hypothyreóza | Otok obličeje a rtů, případně periorbitální edém a generalizované prosáknutí podkoží (myxedém) může doprovázet sníženou funkcí štítné žlázy. Přítomny jsou další příznaky hypothyreózy. Diagnóza je založená na laboratorní detekci snížení hormonů štítné žlázy. |
| Syndrom horní duté žíly a další otok žilního původu | Progredující otok lokalizovaný v oblasti hlavy, krku a horních končetin, někdy doprovázený rozšířením podkožních žil je typický pro syndrom horní duté žíly. V diagnostice a určení příčiny se uplatňují zejména zobrazovací metody zaměřené na oblast hrudníku. Při flebotrombóze kromě otoku bývá přítomno i zarudnutí a bolestivost. V diagnostice se uplatňuje zejména duplexní sonografie. U chronické žilní insuficience bývají kromě otoku patrné i varixy a kožní změny doprovázené bolestí, pálením či svěděním. V diagnostice se také uplatňuje zejména duplexní sonografie. |
| Orofaciální granulomatóza | Chronický otok rtů někdy doprovázený parézou lícního nervu a lingua plicata. Otok je chronický a může doprovázet idiopatické střešní záněty. Histologicky prokážeme granulomatózní zánět. |
| Podkožní emfyzém | Palpačně bývá přítomna krepitace, přítomnost vzduchových bublinek mohou potvrdit zobrazovací metody. Příčinou může být trauma, chirurgický zákrok nebo může vzniknout i spontánně. |
| Cluster headache | Periorbitální edém spojený s unilaterální bolestí hlavy a některými dalšími příznaky – zarudnutí spojivky, miosa, ptóza víčka, obturace nosu a nosní sekrece může doprovázet i bolesti hlavy charakteru cluster headache. |
| Idiopatický edém | Jedná se o hormonálně podmíněné otoky, při kterých dochází k retenci tekutin, a které postihují zpravidla ženy (typicky mladé a menstrující). Jsou spojené s kolísáním tělesné hmotnosti a vždy u nich má být vyloučeno onemocnění ledvin, jater či srdce. |

V anamnéze je nutné pátrat po možné příčině, jako je kontakt s alergenem (např. bodnutí hmyzem, konzumace potravin), ptáme se na užívanou medikaci (zejména ACE inhibitory, nesteroidní antirevmatika, hormonální antikoncepce obsahující estrogeny), případně léky nasazené nově či na změny v dávkování, a důležitý je i dotaz na výskyt angioedémů u rodinných příslušníků, který by mohl poukazovat na některou z hereditárních forem onemocnění. Dále je třeba se zeptat na rychlost vzniku otoku, a zda se u pacienta jedná o otok první či opakovaný. V případě rekurentních angioedémů je cenný údaj o reakci na léčbu (zejména podání antihistaminik a kortikosteroidů), dobu trvání otoku a předchozí možné spouštěče (2, 4).

Laboratorní vyšetření opět pomáhá zejména v rámci diferenciální diagnostiky. Již

v rámci akutního ošetření je vhodné vyšetřit základní biochemické parametry, krevní obraz s diferenciálním rozpočtem, CRP, C4 složku komplementu a hladinu sérové tryptázy. Elevace CRP a dalších zánětlivých parametrů může poukazovat na infekční etiologii otoku či na angioedém asociovaný s infekcí či malignitou. C4 složka komplementu by vždy měla být vyšetřena u pacientů s podezřením na hereditární angioedém. Při patologicky nízkých hodnotách by mělo následovat vyšetření alergologem a klinickým imunologem s doplněním hladiny a funkce C1 inhibitoru. Elevace sérové tryptázy je markerem aktivace žírných buněk a slouží jako cenný parametr k odlišení anafylaxe od jiných klinických stavů (např. vazovagální synkopy či šokových stavů jiné etiologie). Odběr ke stanovení tohoto pa-

rametru by měl být proveden za 15–180 minut od začátku příznaků a s odstupem alespoň 24 hodin by měla být stanovena hladina tryptázy bazální. Za signifikantní pro diagnózu anafylaxe považujeme zvýšení hladiny tryptázy oproti hladině bazální o 20 % + 2 µg/l (2, 4, 8).

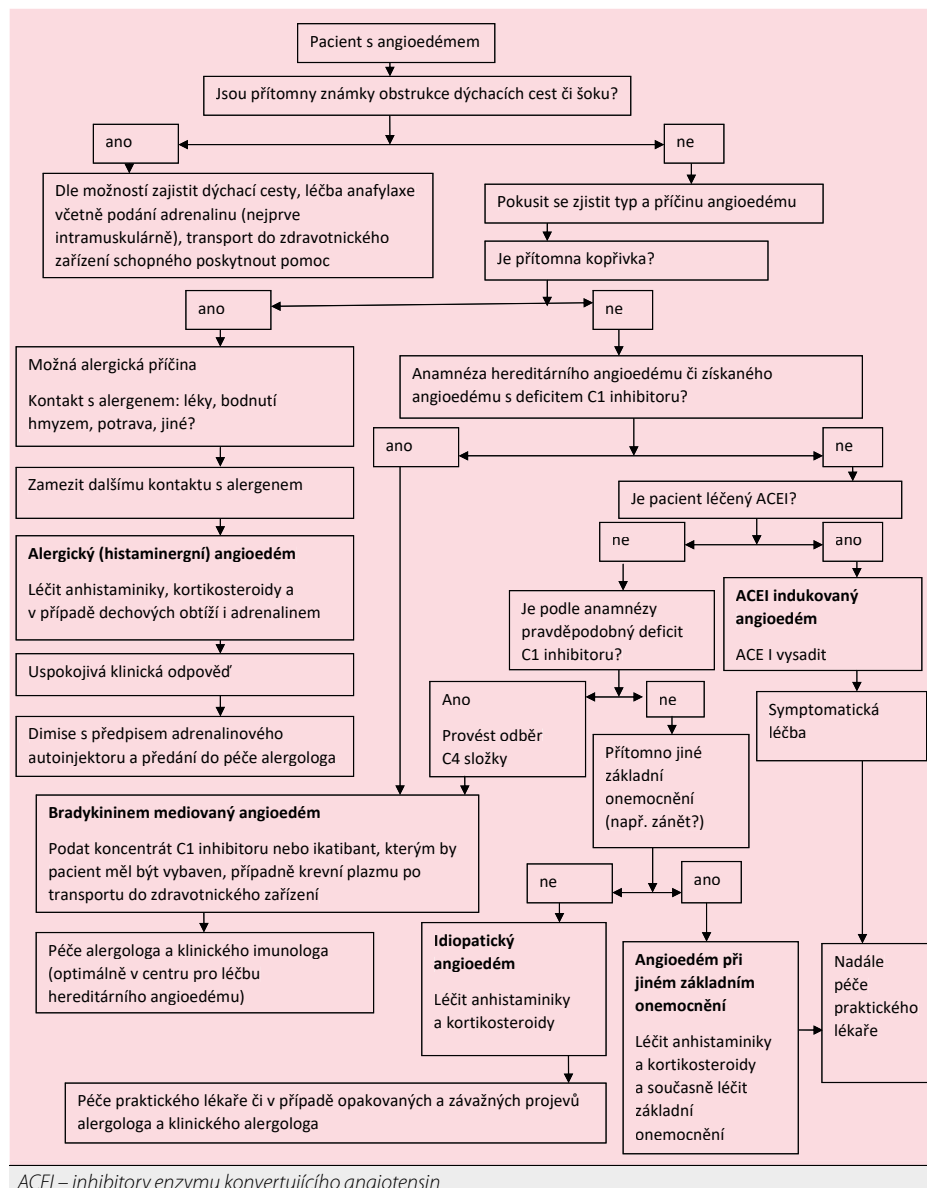
Zobrazovací vyšetření nám pomáhá ke stanovení diagnózy angioedémů, které nejsou klinicky na první pohled patrné – zejména otoků v oblasti trávící trubice. Zde se uplatňuje hlavně vyšetření sonografické, ale použít lze i výpočetní tomografii či magnetickou rezonanci. Angioedém bývá asociovaný se ztlustěním stěny zažívacího traktu a přítomností ascitu (2, 4).

Léčba angioedému

Terapie angioedému se řídí závažností klinického stavu a předpokládaným patogenetickým mechanismem. U pacientů s jasnými známkami anafylaxe či obstrukce dýchacích cest, kteří jsou bezprostředně ohroženi na životě, je nutné na prvním místě zvládnout tento akutní stav. V léčbě anafylaxe stojí na prvním místě intramuskulární aplikace adrenalinu, následovaná zajištěním žilního přístupu s infuzním podáním krystaloidů a inhalacním podáním kyslíku a beta2-mimetik s rychlým nástupem účinku. Jako léčbu třetí linie pak podáváme antihistaminika a kortikosteroidy (2, 4, 8). Při otoku jazyka, měkkého patra či laryngu je třeba pátrat po známkách obstrukce dýchacích cest a případně zajistit jejich průchodnost. Optimálním řešením je v takové situaci intubace, ale v terénu otoku může být její provedení komplikované. Proto je třeba počítat i s možností provedení urgentní tracheostomie či koniotomie (2, 4, 9).

Pokud pacient není bezprostředně ohrožen na životě a předpokládaný patogenetický mechanismus je histaminergní či neznámý, tak je základem léčby podání antihistaminik a kortikosteroidů. Jejich aplikace může být doplněná o podání adrenalinu při hrozící obstrukci dýchacích cest (9). Při pomalejším ústupu otoku lze antihistaminika a kortikosteroidy ještě podávat perorálně několik dní po akutním ošetření. U pacientů s opakovanými angioedémy lze již v rámci akutního ošetření zahájit preventivní podávání H1 antihistaminik druhé generace (např. cetirizin, levocetirizin, desloratadin, bilastin, fexofenadin či

Schéma 1. Algoritmus vyšetření a terapie pacienta s angioedémem (upraveno pro podmínky praktického lékaře podle 4)



ACEI – inhibitory enzymu konvertujícího angiotensin

rupatadin). Pokud byl angioedém součástí anafylaktické reakce, je vhodné pacientovi ihned předepsat adrenalinový autoinjektor, jehož preskripce je v současnosti možná bez ohledu na specializaci předepisujícího lékaře (2, 4).

V případě angioedému mediovaného bradykininem je terapie antihistaminiky a kortikosteroidy neúčinná. U pacientů se známým hereditárním angioedémem s deficitem C1 inhibitoru (HAE C1-INH) je nutné podat léčbu specifickou. V podmínkách České republiky se jedná o koncentrát C1 inhibitoru (Ruconest, Berinert) nebo ikatibant (Firazyr). Tyto preparáty jsou pacientům vydávány prostřednictvím center, aby mohly být v případě závažného otoku (otok obličeje, dýchacích

cest, či abdominální ataka) ihned podány formou autoaplikace, či v nejbližším zdravotnickém zařízení. Při jejich nedostupnosti je možné při život ohrožujícím otoku podat krevní plazmu. Terapii bychom měli doplnit o podání krystaloidů, analgetik a antiemetik, pokud je přítomna bolest, vomitus či průjem (10). Léčba angioedémů indukovaných ACE inhibitory především zahrnuje jejich vysazení a léčbu symptomatickou. Se spornými výsledky byly v akutní terapii zkoušeny preparáty určené pro léčbu HAE C1-INH, ale jejich podání v této indikaci je aktuálně v rozporu s platným SPC i indikačním omezením úhrady. ACE inhibitory lze nahradit jiným libovolným antihypertenzivem včetně sartanů (blokátory receptorů AT1 pro angiotensin II), ale vzhledem

k nedostatečným klinickým zkušenostem se doporučuje opatrnost při použití reninových inhibitorů. Pacienty je také vhodné upozornit, že angioedém se může objevit ještě v průběhu několika týdnů po vysazení ACE inhibitoru (2, 4). Diagnostický a terapeutický algoritmus pro akutní ošetření pacienta s angioedémem viz schéma 1.

Další péče o pacienta s angioedémem

Pacienta s opakovanými angioedémy je vhodné předat do péče alergologa a klinického imunologa nebo, pokud dominují příznaky urtikárie, pak do péče dermatologa. U pacientů s histaminergními angioedémy je léčbou první linie pravidelné podávání nesedativních H1 antihistaminik v běžném dávkování, které lze při nedostatečném efektu navýšit až na čtyřnásobek. Pokud tento léčebný postup selže a pacient trpí závažnou formou onemocnění spojenou s kopřivkou, lze na specializovaných centrech, která v ČR fungují při některých dermatovenerologických pracovištích, zahájit biologickou léčbu omalizumabem (monoklonální protilátka proti IgE). Pokud ani na této léčbě nejsou příznaky pod kontrolou, nabízí se ještě možnost zahájení léčby cyklosporinem. V některých případech může být také efektivní přidání antileukotrienů (montelukast) (2, 4, 7).

Profylaktická léčba pacientů s HAE C1-INH spadá plně do rukou alergologů a klinických imunologů ve specializovaných centrech. U pacientů s častými nebo závažnými projevy onemocnění zatím nejčastěji používáme atenuované androgeny (danazol). V případě, že jsou kontraindikovány (např. děti či fertilní ženy), lze zkusit kyselinu tranexamovou. Mnohem účinnější, a také lépe tolerované, jsou nově registrovaná léčiva jako lanadelumab (monoklonální protilátka proti kalikreinu) či plazmatický koncentrát C1 inhibitoru (k i.v. či s.c. podání). Vzhledem k jejich vysoké ceně je jejich použití zatím omezeno jen na nejzávažnější případy onemocnění (4).

Závěr

Angioedémy představují heterogenní skupinu onemocnění, které se v průběhu života vyskytne až u 15 % jedinců. Z hlediska terapie je vhodné zejména rozlišit angioedémy

mediované histaminem, které dobře reagují na podání antihistaminik a kortikosteroidů, a angioedémy mediované bradykininem, kde je tato konvenční léčba neúčinná. K jejich odlišení mohou pomoci další příznaky aktivace žírných buněk jako přítomnost urtiky, pruritu, bronchospasmu nebo hypotenze. Tam, kde není patogenetický mechanismus na první pohled zřejmý, zahajujeme léčbu také podáním antihistaminik a kortikosteroidů. U pacientů

s HAE C1-INH akutní otoky léčíme buď koncentrátem C1 inhibitoru nebo ikatibantem. V případě, že tyto preparáty nejsou k dispozici, nebo se jedná o život ohrožující angioedém nejasné etiologie, který nereaguje na konvenční léčbu, lze k terapii použít krevní plazmu.

V posledních letech jsme zejména v oblasti preventivní terapie pacientů s rekurentními angioedémy zaznamenali významný pokrok. Pro léčbu angioedémů asociova-

ných s chronickou spontánní urtikárií máme k dispozici omalizumab, monoklonální protilátku proti IgE, a obdobně přelomové je pro pacienty s HAE C1-INH zavedení léčby lanadelumabem a s.c. plazmatickým koncentrátem C1 inhibitoru. Tyto moderní léčebné alternativy jsou velmi efektivní a mají jen minimum vedlejších nežádoucích účinků. Vzhledem k vysoké ceně je však zatím jejich širší použití limitované.

LITERATURA

1. Cicardi M, Suffritti C, Perego F, Caccia S. Novelty in the Diagnosis and Treatment of Angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016; 26(4): 212–221; quiz two pages after page 221.
2. Zuraw B. An overview of angioedema: Clinical features, diagnosis, and management. In UpToDate [online]. Datum aktualizace 27. 5. 2021 [cit. 29.6.2021]. Dostupné z: https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/an-overview-of-angioedema-clinical-features-diagnosis-and-management?search=angioedema&source=search_result&selected-Title=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
3. Gavorník P, Dukát A, Gašpar L, et al. Diagnóza a management angioedému. *Kardiolog Rev Int Med*. 2018; 20(4): 286–293.
4. Sobotková M, Králíčková P, et al. Hereditární angioedém. Praha: Current media s.r.o. 2021: 88 s.
5. Zuraw B. An overview of angioedema: Pathogenesis and causes. In UpToDate [online]. Datum aktualizace 27.5.2021 [cit. 29.6.2021]. Dostupné z: https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/n-overview-of-angioedema-pathogenesis--and-causes?search=angioedema&source-search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
6. Kanani A, Betschel SD, Warrington R. Urticaria and angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018 Sep 12; 14(Suppl 2): 59.
7. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018 Jul; 73(7): 1393–1414.
8. Vachová M. Anafylaxe – akutní a dlouhodobý management. *Vnitř Lek* 2020; 66(6): 335–339.
9. Depetris F, Tedeschi A, Cugno M. Angioedema and emergency medicine: From pathophysiology to diagnosis and treatment. *Eur J Intern Med*. 2019 Jan; 59: 8–13.
10. Sobotková M. Hereditární angioedém a aktuální možnosti jeho léčby v České republice. *Farmakoter revue*. 2020; 3(5): 302–308.
11. Andersen MF, Longhurst HJ, Rasmussen ER, Bygum A. How Not to Be Misled by Disorders Mimicking Angioedema: A Review of Pseudoangioedema. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016; 169(3): 163–170.