

# Wnioski terapeutyczne, wynikające ze zróżnicowanej etiopatogenezy obrzęku naczynioruchowego

Prof. dr hab. n. med.  
**Bernard Panaszek**

Kierownik Katedry i Kliniki  
Chorób Wewnętrznych Geriatrii i  
Alergologii AM we Wrocławiu

T E R A P I A

## Therapeutic deductions draw from diverse reasons of angioedema

### S U M M A R Y

Angioedema usually is connected with urticaria, but in 10% of cases these two form of disease are present separately. Presumably, in such cases, except main mediator - histamine – in oedema forming participate other mediators, presenting, in abundance, in effector cells (mastocytes, eosinophils, platelets, endothelial cells) among which important role plays platelets activating factor – PAF. Angioedema caused by ACE inhibitors and disturbances of C1-INH is an example of insulated oedema, in which destabilization of coagulation and fibrinolytic system with PAF activation is observed. PAF is released not only from platelets, but also from active basophils, mastocytes, eosinophils, endothelial cells and neutrophils, then acts pro-edematous, increasing vascular permeability. Anti-histaminic drugs are most effective in allergic angioedema, in minor degree in angioedema dependent on ACEi and C1-INH insufficiency. Introduced lately the new hybrid drug - rupatadine may improve anti-edematous effectiveness due to its ability to block both histamine and PAF receptors, as well as eosinophil activity limitation. Moreover, possibility of increasing the recommended dose up to four times, allows achieve individualization and better efficacy in angioedema therapy.

Obrzęk naczynioruchowy zwykle współwystępuje z pokrzywką, ale w 10% przypadków obrzękowi nie towarzyszą zmiany pokrzywkowe. Wydaje się wtedy, że oprócz głównego mediatora, jakim jest histamina, w formowanie obrzęku włączają się inne mediatory, obficie występujące w komórkach efektorowych (mastocyty, eozynofile, płytki, komórki śródbłonna), wśród których ważną rolę odgrywa czynnik aktywujący płytki – PAF. Obrzęk naczynioruchowy spowodowany ACEi oraz zaburzeniami C1-INH stanowi przykład izolowanego obrzęku, w którym następuje destabilizacja układu krzepnięcia oraz fibrynolitycznego z aktywacją PAFu. PAF uwalniany nie tylko z płytek, ale również przez aktywne bazofile, mastocyty, eozynofile, komórki śródbłonna i neutrofile, działa proobrzękowo, zwiększając przepuszczalność naczyń. Leki przeciwhistaminowe wykazują największą skuteczność w alergicznym obrzęku naczynioruchowym, mniejszą rolę odgrywają w leczeniu obrzęków naczynioruchowych, związanych z niedoborem C1-INH oraz lekami blokującymi ACE. Wprowadzony ostatnio do terapii lek hybrydowy – rupatadyna może poprawić skuteczność przeciwoobrzękową ze względu na podwójne hamowanie receptorów:

**histaminowych i PAF oraz ograniczenie aktywności eozynofilów. Możliwość czterokrotnego zwiększenia dawki rekomendowanej rupatadyny pozwala na indywidualizację oraz maksymalizację skuteczności terapii obrzęku naczynioruchowego.**

Panaszek B.: Wnioski terapeutyczne, wynikające ze zróżnicowanej etiopatogenezy obrzęku naczynioruchowego. *Alergia*, 2011, 4: 13-18

Generalnie przyjmuje się, że obrzęk naczynioruchowy jest odmianą pokrzywki, w której zmiany występują w głębszych warstwach skóry, gdzie uwalniane są mediatory zaburzające mikrokrażenie tego narządu.

**W większości przypadków zmianom obrzękowym towarzyszą bąble pokrzywkowe (50%), jednak w dużej liczbie przypadków (40%) obserwuje się wyłącznie objawy pokrzywki, a 10 % chorych demonstruje wyłącznie cechy obrzęku naczynioruchowego [1].**

Przyczyna współwystępowania, bądź nie, obydwu odmian choroby nie jest znana, ale postać niepokrzywkowa obrzęku sugeruje, że w tym wspólnym patomechanizmie zdarzają się różne ścieżki, uwarunkowane prawdopodobnie czynnikiem spustowym oraz warunkami mikrośrodowiska skóry [2].

**Wydaje się również, że oprócz głównego mediatora, odpowiedzialnego za rozszerzenie i wzrost przepuszczalności postkapilarnych naczyń włosowatych, jakim jest histamina w proces obrzękowy włączają się inne mediatory, obficie występujące w komórkach efektorowych (mastocyty, eozynofile, płytki), wśród których ważną rolę wydaje się odgrywać czynnik aktywujący płytki – PAF (ang. platelets activating factor), jak pokazuje rycina. 1.**

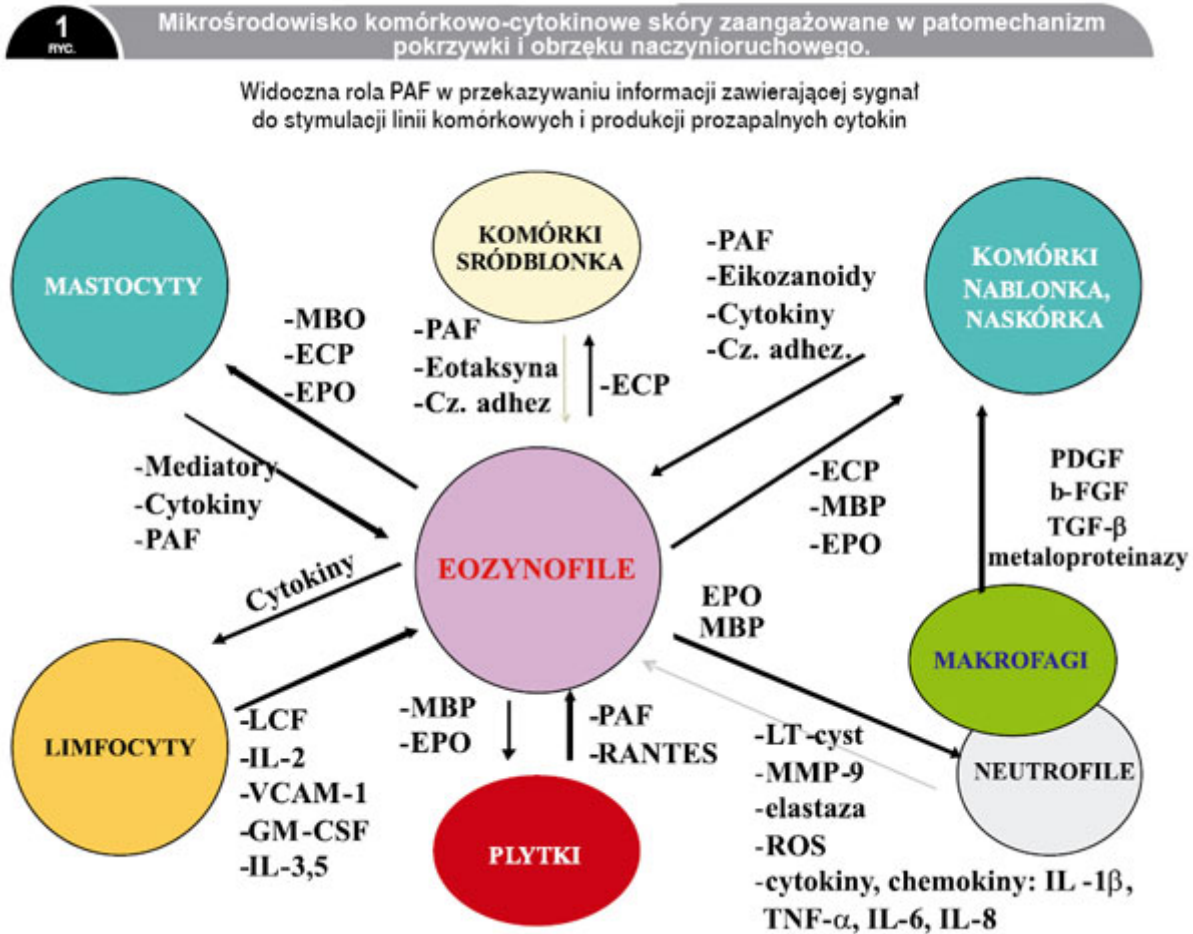
Brak odpowiedzi obrzękowej po podaniu histaminy do głębszych warstw skóry może potwierdzać złożoność patomechanizmu obrzęku, którego elementy wykraczają poza wiodącą rolę przekaźnikową histaminy [3].

Mediatory, powodujące obrzęk są uwalniane z komórek efektorowych, na skutek działania różnorodnych czynników na drodze immunologicznej (IgE, kompleksy immunologiczne, układ dopełniacza) oraz nieimmunologicznej (czynniki fizyczne, hamowanie wewnątrzkomórkowej mitochondrialnej cyklooksygenazy, układ kininotwórczy, układ krzepnięcia i fibrynolityczny). Część mediatorów, wśród których znajduje się również histamina, działając na wolne zakończenia bezmielinowych włókien C powoduje, na drodze odruchowej uwalnianie naczynioaktywnych przekaźników – neuropeptydów – głównie substancji P [2].

**Wśród dużej liczby potencjalnych czynników, które mogą wywołać obrzęk naczynioruchowy, można wyróżnić dwa, które udaje się z reguły zidentyfikować to jest aspiryna i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), hamujące cuklooksygenazę oraz inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę – ACEi (ang. angiotensin converting enzyme inhibitors). Innym precyzyjnie określanym czynnikiem sprawczym obrzęku są zaburzenia funkcji i niedobór inhibitora pierwszego składnika dopełniacza – C1- esterazy (C1-INH).**

Obrzęk naczynioruchowy spowodowany ACEi oraz zaburzeniami C1-INH prawie nigdy nie współwystępuje ze zmianami pokrzywkowymi, a innym elementem łączącym te dwie

odmiany choroby jest zależność pomiędzy stosowaniem ACEi, a ujawnieniem niedoboru C1INH [4].



## Układ krzepnięcia, płytki krwi, PAF

Osoczowy czynnik XII (Hagemana) krzepnięcia krwi aktywuje się w kontakcie z czynnikami powierzchniowymi, do których należą: kolagen, kininogeny i kalikreiny. Uszkodzenie śródbłonków naczyniowych, pojawienie się kompleksów mukopolisachrydowych i rozpuszczalnego kolagenu w obecności kinin skutkuje aktywacją szlaku wewnątrzpochodnego krzepnięcia, a aktywny czynnik XII powoduje przejście plazminogenu w plazminę (fibrylizynę) oraz zwrotne przejście prekalikrein w kalikreiny. Jednocześnie dochodzi do bezpośredniego pobudzenia C1 dopełniacza przez czynnik XII oraz pośredniego - przez plazminę w skutek jego proteolitycznej degradacji, zamykając samopobudzający się system trzech układów to jest krzepnięcia, dopełniacza i kininotwórczego [2]. W efekcie pojawiają się wysoce naczynioaktywne anafilatksyny (C3a, C5a) oraz indukowane bradykininą leukotrieny, działając proobrzękowo [5].

Funkcję płytek krwi z jednej strony stymulują czynniki uszkodzonego śródbłonka w postaci kolagenu, błon podstawnych i mikrofibryli, a drugiej strony elementy wewnątrzpochodnego toru krzepnięcia takie jak rozpuszczalna forma fibryny [6]. Aktywne płytki krwi uwalniają ze swoich ziarnistości szereg białek i enzymów niezbędnych w utrzymaniu hemostazy oraz mediatory, wśród których PAF wyróżnia się działaniem wielokierunkowym, wyrażającym się zdolnością do aktywacji licznych komórek (mastocyty, bazofile, eozynofile, komórki śródbłonka) ważnych w patogenezie obrzęku naczynioruchowego [7]. PAF uwalniany jest nie tylko z płytek, ale również przez aktywne bazofile, mastocyty, eozynofile, komórki śródbłonka i neutrofile [8]. Jego działanie proobrzękowe wynika głównie z działania na naczynia, które pod wpływem PAFu stają się

przepuszczalne dla składników osocza, co prowadzi do pojawienia się obrzęku w miejscu przesięku, w którym, zwykle obficie, występuje również tkanka łączna [9].

## Niedobór inhibitora C1-esterazy

C1-INH stanowi podstawowy enzym stabilizujący układ kininotwórczy, w istotny sposób wpływa również na funkcje układu krzepnięcia oraz fibrynolitycznego (plazmina) [2]. Najczęściej obserwuje się zmiany skórne, które pojawiają się po urazie lub nacięciu powłok ciała w czasie zabiegu chirurgicznego, kiedy dochodzi do aktywacji układu krzepnięcia poprzez czynniki związane z tromboplastynę tkankową lub czynnikiem Hagemana (XII). Obrzęk może wystąpić również po ekstrakcji zęba lub samoistnie w zakresie krtani, tchawicy oraz dużych oskrzeli i ściany jelit, powodując dramatycznie przebiegające objawy niedrożności dróg oddechowych lub przewodu pokarmowego [4].

Aktywowane na komórkach śródbłonna czynniki powierzchniowe, głównie czynnik Hagemana transformuje prekalikreinę do kalikreiny, która z kolei przekształca kininogen w bradykininę, główny mediator tego typu obrzęku naczynioruchowego [2]. W przypadku niedoboru lub dysfunkcji C1-INH i wzrostu stężenia bradykininy następuje niekontrolowane pobudzenie kaskady dopełniacza, którego efektem jest pojawienie się w krwiobiegu, między innymi, bardzo aktywnych anafilatoksyn (C3a, C5a), zwiększających przepuszczalność naczyń. Interesujące wydaje się także stwierdzenie, że C1-INH jest substratem do powstania enzymów w mechanizmie rozszczepienia, które ograniczają jego aktywność, tak więc niedobór inhibitora potęguje nieprawidłowości związane z aktywacją układu dopełniacza w sposób klasyczny, poprzez składnik C1 [10].

- Obrzęk naczynioruchowy z niedoboru C1-INH, najczęściej występuje w postaci uwarunkowanej genetycznie, rodzinnej, pierwotnej patologii autosomalnie dominującej typu I. (obniżenie stężenia inhibitora)
- Typ II, w którym obserwuje się dysfunkcję inhibitora, natomiast jego stężenie może być prawidłowe, a nawet podwyższone. W takich przypadkach określa się go nazwą wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (hereditary angioedema – HAE) [11].

Należy jednak zwrócić uwagę, że istnieje wiele przyczyn nabytego, nie uwarunkowanego genetycznie niedoboru C1-INH. Ta forma patologii obejmuje również dwie, zróżnicowane pod względem patomechanizmu odmiany.

– W pierwszej odmianie obserwuje się zwiększoną degradację i konsumpcję C1-INH, co powoduje jego względny niedobór, skutkujący obrzękiem..

– W drugiej odmianie obserwuje się zablokowanie C1-INH przez autoprzeciwciała IgG skierowane dokładnie przeciwko inhibitorowi, przy czym nie stwierdza się wrodzonego, rodzinnego występowania tej patologii.

**Niedobór inhibitora, charakterystyczny dla pierwszej odmiany nabytego niedoboru C1-INH stwierdza się w chorobach nowotworowych, głównie krwi, najczęściej w grupie niezłośliwych chłoniaków B - komórkowych (białaczka limfoblastyczna, przewlekła białaczka limfocytowa, szpiczak plazmocytowy, chłoniak limfoplazmocytowy – makroglobulinemia Waldenstöma), rzadko w grupie niezłośliwych chłoniaków typu T – komórkowych.**

**Nierzadko niedobór C1-INH towarzyszy innym gammopatiom, między innymi krioglobulinemii (monoklonalna, mieszana, poliklonalna), które często pojawiają się w chorobach autoimmunologicznych i układowych chorobach tkanki łącznej (reumatoidalne zapalenie stawów, zespół Sjögrena, toczeń rumieniowaty trzewny, twardzina układowa, zapalenie skórnomięśniowe), guzkowym zapaleniu tętnic i**

wirusowym zapaleniu wątroby. Wtórny niedobór C1-INH może wystąpić również w innych nowotworach litych takich jak rak prostaty, odbytu i guz piersi [12].

## Leki blokujące enzym konwertujący angiotensynę

Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (chinapryl, enalapryl, kaptopryl, peryndopryl, ramipryl, trandolapryl) są powszechnie stosowane szczególnie w leczeniu nadciśnienia tętniczego oraz niewydolności krążenia, gdzie należą do grupy leków najbardziej skutecznych i stosunkowo bezpiecznych, obciążonych niewielką liczbą działań ubocznych i niepożądanych. Istotnie, wśród 30-40 milionów ludzi na świecie, przyjmujących inhibitory ACE, częstość występowania takiego objawu niepożądanego, jak obrzęk naczynioruchowy może wydawać się niewielka, a nawet nieistotna [13]. Rzeczywiście, w jednej z retrospektywnych analiz wszystkich przypadków leczonych w oddziale intensywnej terapii w ciągu 4 lat wykazano, że inhibitory ACE były przyczyną zaledwie 0,14% hospitalizacji [14].

**Tym niemniej obrzęk naczynioruchowy, obserwowany jako powikłanie, towarzyszące terapii inhibitorami ACE wymaga podkreślenia, ponieważ sporadycznie powoduje bezpośrednie zagrożenie życia. Z takiej perspektywy zagadnienie wydaje się ważne i godne uwagi nie tylko ze względu na zagrożenie ostrą niewydolnością oddechową spowodowaną obrzękiem błony śluzowej jamy ustnej i górnych dróg oddechowych po podaniu perindoprylu opisanym w piśmiennictwie [15].**

Dużej ostrości nabiera również coraz częstsze pojawianie się obrzęku naczyniowego po inhibitorach ACE, co potwierdza praca Agostini i wsp.[13], którzy w ciągu pięcioletniej obserwacji diagnozowali 231 przypadków obrzęku naczynioruchowego, wśród których 39 (17%) spowodowanych było tą grupą leków. Inne opracowania podają częstość występowania tego typu przypadków na 38% wszystkich hospitalizowanych z powodu obrzęku naczynioruchowego pacjentów [16], przy czym niezmiernie interesujące, z punktu widzenia klinicznego są informacje o częstszym występowaniu obrzęku naczynioruchowego po inhibitorach ACE u rasy czarnej [17]

Proobrzękowe działanie ACEi wynika z tego, że enzym konwertujący przejście angiotensyny I w angiotensynę II (ACE) komplementarnie pełni również rolę kininazy II, która inaktywuje bradykininę na drodze proteolitycznej do nieczynnego kompleksu peptydowego [18]. ACE neutralizuje ponadto szereg neurokinin m. in. substancję P oraz neurokininę A, które mają istotne znaczenie w patogenezie obrzęku naczynioruchowego [19]. Tło genetyczne w patomechanizmie zmian skórnych, w tej odmianie obrzęku naczynioruchowego wydaje się potwierdzać polimorfizm genu dla enzymu konwertującego angiotensynę I [20]. Leki hamujące enzym konwertujący (ACE) zapobiegają proteolitycznej konwersji angiotensyny I do II, skurczowi naczyń i stymulacji wydzielania aldosteronu, ponadto wstrzymują inaktywację bradykininy w osoczu i tkankach przez co obniżają ciśnienie krwi i zmniejszają opór obwodowy, który odgrywa negatywną rolę w patogenezie niewydolności serca [21]. Uzyskany w ten sposób wzrost stężenia bradykininy działa korzystnie i przywraca równowagę w układzie krążenia. Z drugiej jednak strony bradykinina działa proobrzękowo nie tylko poprzez rozszerzenie i zwiększenie przepuszczalności naczyń, ale także jako aktywator fosfolipazy A2 – enzymu niezbędnego do odszczepienia fosfolipidów z błony komórkowej i zapoczątkowującego syntezę leukotrienów [19].

**Przebieg kliniczny obrzęku naczynioruchowego jest zróżnicowany i zależy, w pewnym stopniu, od leku hamującego enzym konwertujący, na co wskazują dane z piśmiennictwa. Wynika z nich mianowicie, że łagodniejszy przebieg obrzęku obserwuje się po leku krótkodziałającym takim jak kaptopryl, natomiast długo**

**działające preparaty tj. enalapryl i lizynopryl mogą wywołać obrzęk zagrażający życiu, wymagający zabiegu intubacji lub tracheostomii [22].**

Istotne z klinicznego punktu widzenia wydają się informacje, że nie stwierdzono również nietolerancji krzyżowych między badanymi lekami, ani predyspozycji jakiegoś leku z tej grupy do wywoływania reakcji obrzękowych [23]. Na podkreślenie zasługuje również fakt, iż czas wystąpienia objawów ubocznych po podaniu inhibitora ACE prognozuje ciężkość przebiegu klinicznego i zagrożenie życia.

**Wystąpienie obrzęku w ciągu 24 godzin po zaaplikowaniu leku wiąże się zwykle z bardziej gwałtownym i groźnym przebiegiem kliniczny tego powikłania [14].**

## Rozpoznanie

Wszystkie typy i odmiany obrzęku z niedobory C1-INH, niezależnie od wrodzonego lub nabytego charakteru zmian, cechuje obniżenie funkcji inhibitora oraz spadek stężenia czwartego składnika komplementu – C4. Występowanie rodzinne obrzęku naczynioruchowego, przemawiające za schorzeniem wrodzonym wymaga laboratoryjnego różnicowania obrzęku wrodzonego typu I z typem II.

**W typie I HAE stwierdza się wyraźnie obniżenie stężenia C1-INH równoległe z defektem funkcji tego enzymu, natomiast w typie II – stężenie inhibitora może być prawidłowe, albo nawet podwyższone, ale jest to enzym niepełnowartościowy ze znacznie upośledzoną funkcją.**

Laboratoryjnie można wykazać obniżenie stężenia składnika C1q, efektu pobudzenia dopełniacza w sposób klasyczny (działanie na C1) w obydwu odmianach nabytego obrzęku, czego nie obserwuje się w HAE. Z kolei produkt proteolitycznego rozszczepienia C1-INH to jest enzym o masie 95 kD wykrywa się tylko w odmianie drugiej nabytego obrzęku naczynioruchowego [24].

Najlepszym laboratoryjnym sposobem potwierdzenia rozpoznania drugiej odmiany nabytego obrzęku naczynioruchowego jest wykazanie obecności typowego dla tej odmiany i obrzęku autoprzeciwciała przeciwko C1-INH metodą immunoblotingu. Niestety, podobnie jak w przypadku badania oznaczającego białko o masie 95 kD, immunobloting nie jest dostępny komercyjnie, co generuje określone trudności w precyzyjnym rozpoznaniu i różnicowaniu drugiej odmiany wtórnego niedoboru C1-INH [25]

O rozpoznaniu obrzęku wywołanego ACEi decyduje właściwie zebrany wywiad, w czasie którego można wykazać związek między zmianami skórными, a stosowaniem przez pacjenta leków z tej grupy.

**Związek czasowy pomiędzy przyjęciem leku, a pojawieniem się objawów charakteryzuje się dużym zróżnicowaniem, ponieważ zmiany obrzękowe mogą wystąpić po kilku dniach, tygodniach, a nawet miesiącach lub latach systematycznego przyjmowania inhibitora ACE.**

Schuster i wsp. [26] w swoich badaniach wykazali wystąpienie obrzęku naczynioruchowego w pierwszym tygodniu terapii u 35%, w pierwszym roku u 64% pacjentów, a w jednym przypadku zmiany pojawiły się po 8 latach stosowania inhibitorów ACE. Ustąpienie obrzęku po odstawieniu inhibitora konwertazy ma również decydującą wartość diagnostyczną. Można wykonać próbę prowokacyjną doustną z lekiem, która jednak obciążona jest dużym ryzykiem, ponieważ zmiany obrzękowe utrzymują się długo i słabo reagują na leczenie środkami przeciwhistaminowymi oraz kortykosteroidami.

W niektórych przypadkach użyteczne mogą być płatkowe testy skórne, które mogą sugerować alergiczne tło zmian obrzękowych. Na podstawie opublikowanych badań nad wywoływaniem alergicznych reakcji kontaktowych z kaptoprylem, enalaprylem oraz lizynoprylem, w których uzyskano dodatni wynik testu z kaptoprylem, sugeruje się alergiczne podłoże nietolerancji tego leku [27]. Kaptopryl, jako jedyny przedstawiciel inhibitorów ACE posiada grupę sulfhydrylową, dlatego ma zdolność do wywoływania wielu reakcji immunologicznych i alergicznych. Opisano również przypadek pacjenta, u którego stwierdzono dodatni test płatkowy z kaptoprylem, który powodował zmiany skórne po podaniu doustnym [23]. Z kolei ujemne testy płatkowe z enalaprylem, ramiprylem i lizynoprylem korespondowały z brakiem objawów ubocznych po ich zażyciu. Mimo tego, ujemny test płatkowy nie daje ostatecznej informacji o tolerancji inhibitora ACE i nie zwalnia od doustnej próby prowokacyjnej.

## Profilaktyka i leczenie

Wykrycie czynnika wywołującego obrzęk naczynioruchowy umożliwia postępowanie profilaktyczne, polegające na eliminacji alergenu (lek, pokarm), inhibitora cyklooksygenazy (aspiryna, NLPZ), inhibitora ACE lub czynnika fizycznego (temperatura, ucisk, wibracja).

**Nie należy podawać leków hamujących aktywność enzymu konwertującego u osób z chorobami alergicznymi, u których w wywiadzie występowały gwałtowne reakcje w postaci wstrząsu anafilaktycznego, obrzęku krtani albo stanu astmatycznego.**

**W takiej sytuacji, lepiej zastosować blokery receptora angiotensyny II (sartany), które można również wprowadzić do terapii. Z wymienionych powyżej powodów (obciążenie anafilaksją) nie należy stosować immunoterapii swoistej u chorych na łagodną postać alergii np. pyłkowicę, którzy powinni przyjmować inhibitory ACE ze względów kardiologicznych [28].**

Interwencja terapeutyczna w obrzęku naczynioruchowym z niedoboru C1-INH obejmuje dwie możliwości działania to jest stymulację produkcji C1-INH przez atenuowane androgeny oraz modyfikacji terapii poprzez suplementację inhibitora, hamowanie produkcji bradykininy i blokowanie receptorów dla bradykininy [10]

Atenuowane androgeny (danazol, stanozolol, oksymetolol) podawane przewlekłe, znoszą defekt genetyczny i biochemiczny, skutkujący obniżeniem produkcji C1-INH oraz dysfunkcją inhibitora. Suplementację inhibitora zapewnia preparat, zawierający koncentrat C1-INH (Berinert P), którego podaje się dożylnie. Inną formą suplementacji C1-INH jest podawanie świeżo mrożonego osocza. Z pewnością wprowadzenie do terapii rekombinowanego C1-INH stanowić będzie znaczny postęp w zapewnieniu bezpieczeństwa chorym na wrodzony lub nabyty obrzęk naczynioruchowy. Należy również odnotować interesujące badania, które wykazały, że suplementacja koncentratu inhibitora u chorych z wtórnym niedoborem C1-INH może być mniej skuteczna w porównaniu z chorymi z pierwotnym niedoborem C1-INH [12]. Duże nadzieje wiąże się również z możliwością hamowania produkcji bradykininy za pomocą inhibitora kalikreiny (ecallantide) [29] oraz zablokowania działania bradykininy poprzez antagonistę jej receptora (icatibant) [30].

Z klinicznego punktu widzenia, w terapii obrzęku z niedoboru C1-INH ważne są trzy elementy działania: opanowanie ostrego napadu, utrzymanie remisji oraz profilaktyka zaostrzenia [31].

W napadzie obrzęku, bez względu na patomechanizm leczeniem z wyboru jest suplementacja inhibitora za pomocą iniekcji koncentratu enzymu lub podawania świeżo

mrożonego osocza. Empirycznie i tradycyjnie dodaje się podskórnie adrenalinę, ponadto dożylnie deksametazon, wykorzystując uniwersalne przeciwobrzękowe działanie tych leków [32]. Atenuowane androgeny można także wykorzystać w ostrym napadzie obrzęku. Alternatywnie skuteczne, jako leki drugiego rzutu są środki antyfibrynolityczne (EACA, kwas treneksamowy). Publikowane ostatnio prace kliniczne wskazują na dużą skuteczność inhibitora kalikreiny oraz antagonisty receptora  $\beta_2$  dla bradykininy w przerywaniu napadu obrzęku [16]

Atenuowane androgeny oraz leki antyfibrynolityczne mogą być również stosowane przewlekłe celem utrzymania remisji choroby i zapobiegania zaostrzeniom. W przypadkach nabytego niedoboru C1-INH obserwowano większą skuteczność leków antyfibrynolitycznych, niż preparatów androgenowych [12]. W niektórych przypadkach wykazano skuteczność cinnaryzyny, która blokuje wolne kanały wapniowe i zapobiega aktywacji C4 [33].

Działania zapobiegawcze należy podjąć, kiedy u pacjenta z niedoborem C1-INH planowana jest ekstrakcja zęba, inny zabieg operacyjny lub przewidywany poród. W takiej sytuacji zwykle wystarczy zwiększenie dawki atenuowanego androgeny do wysokości przerywającej napad, ale należy się również liczyć z koniecznością podania koncentratu inhibitora w okresie okołoperacyjnym i okołoporodowym [31].

**W terapii nabytych, objawowych, postaci niedoboru inhibitora należy zwrócić uwagę przede wszystkim na leczenie choroby podstawowej, ponadto empirycznie stosuje się również, wspomniane wyżej preparaty skuteczne w HAE. W drugiej postaci nabytego niedoboru inhibitora wykazano skuteczność kortykosteroidów systemowych i plazmaferezy, za pomocą której eliminuje się autoprzeciwciała przeciwko C1-INH [34].**

- W odniesieniu do obrzęku wywołanego przez ACEi w praktyce klinicznej najczęściej uzyskuje się remisję zmian przez odstawienie leku [17].
- Przypadki tej odmiany schorzenia słabo reagują na leki przeciwhistaminowe, ponieważ głównym mediatorem reakcji obrzękowej jest bradykinina [4].
- Działanie przeciwobrzękowe wykazują kortykosteroidy poprzez skurcz naczyń i zmniejszenie ich przepuszczalności, ponadto charakteryzują się one największą aktywnością przeciweozynofilową, a bradykinina intensywnie pobudza krwinki kwasochłonne poprzez eotaksynę uwalnianą z fibroblastów [28].
- W przypadkach wywołanych reakcją alergiczną na kaptopryl obserwuje się dobrą odpowiedź po antyhistaminikach podanych łącznie z kortykosteroidami [27].
- W stanach zagrażających życiu, w obrzęku krtani, tchawicy lub jelit, skuteczne może być podanie świeżo mrożonego osocza [35]. Świeżo mrożone osocze wraz z atenuowanymi androgenami (danazol, stanazol, oksymetolon) i lekami antyfibrynolitycznymi (EACA) należy podać w razie podejrzenia, że inhibitory ACE ujawniły wrodzony lub nabyty obrzęk naczynioruchowy z niedoboru inhibitora C-1 [31].
- W obrzęku górnych dróg oddechowych, połączonych z ostrą niewydolnością oddechową może okazać się konieczna intubacja, tracheostomia oraz wentylacja mechaniczna za pomocą respiratora [4].
- Leki przeciwhistaminowe wykazują największą skuteczność w alergicznym obrzęku naczynioruchowym, mniejsze role odgrywają w leczeniu obrzęków naczynioruchowych, związanych z niedoborem C1-INH oraz lekami blokującymi ACE.

## Rupatadyna



Wprowadzony ostatnio do terapii lek hybrydowy – rupatadyna – może poprawić skuteczność przeciwobrzękową ze względu na podwójne hamowanie receptorów: histaminowych i PAF [36]. Zablokowanie receptorów PAF skutkuje zmniejszeniem nasilenia agregacji płytek, co przekłada się na zmianę aktywności układu krzepnięcia, jak wykazano powyżej – odgrywającego istotną rolę w patomechanizmie obrzęku naczyńioruchowego. W zakres plejotropowego działania rupatadyny wchodzi również właściwość przeciwzapalna leku, związane z możliwością hamowania sekrecji histaminy oraz szeregu prozapalnych cytokin (IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, TNF- $\alpha$ ) przez mastocyty stymulowane alergenami, czynnikami immunologicznymi oraz neuropeptydami [37]. Z pewnością, możliwość czterokrotnego bezpiecznego zwiększenia rekomendowanej dawki rupatadyny umożliwia indywidualizację i uzyskanie lepszej skuteczności leku, który w pełni kontroluje zmiany zapalne, wywołane przez śródskórną aplikację histaminy i PAF [38].

Duże znaczenie terapeutyczne może wynikać z hamującego działania rupatadyny na chemotaksję eozynofiliów *in vivo* oraz *in vitro* i hamowania produkcji prozapalnych cytokin przez aktywne limfocyty T *in vitro* [39].

Mianowicie, Panaszek B, i wsp. [28] wykazali znacznego stopnia eozynofilię obwodową i tkankową u chorego, u którego wystąpiły objawy rozległego obrzęku naczyńioruchowego po wielu latach stosowania enalaprilu. W tym przypadku obserwowano ponadto wzrost aktywności układu krzepnięcia pod postacią wyższego stężenia czynnika XII oraz koncentracji przeciwciał kardiolipidowych klasy IgM i IgA. W dalszej kolejności, w badaniach eksperymentalnych wykazano, że najsilniejszy czynnik chemotaktyczny dla eozynofiliów - eotaksyna i ECP (ang. eosinophil cationic protein) odgrywają ważną rolę w patogenezie obrzęku naczyńioruchowego wywołanego przez ACEi, a oznaczenie eotaksyny oraz ECP może być badaniem prognozującym podatność na wystąpienie zmian obrzękowych u chorych przyjmujących ACEi [40]. □

## © Wydawnictwo Alergologiczne ZDROWIE

Piśmiennictwo: 1. Panaszek B, Pawłowicz R. Patogeneza i klinika pokrzywki i obrzęku naczyńioruchowego. W: Podstawy alergologii (red. W. Mędrala), Górnicki Wydawnictwo medyczne, Wrocław 2006: 221-232. 2. Panaszek B, Basińska M. The role of complement system, kinin system, coagulation system and fibrinolysis system in the pathogenesis of urticaria and angioedema *Adv.Clin.Exp.Med.* 2006;15:107-112 3. Beltrani VS. Angioedema: some "new" thoughts regarding idiopathic angioedema. W: *Urticaria and angioedema* (Red. MW Greaves and AP Kaplan). Marcel Dekker Inc., New York-Basel. 2004: 421-439. 4. Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part I. Classification, epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms, and diagnosis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21:333-47 5. Crimi N, Mastruzzo C, Vancheri C. Bradykinin and tachykinin-induced leukotriene release in airway virus infections. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 Aug 15;172:511-515. 6. Tucker KL, Sage T, Gibbins JM. Clot retraction. *Methods Mol Biol.* 2012;788:101-7. 7. Balestrieri ML, Giovane A, Milone L, et al. Endothelial progenitor cells express PAF receptor and respond to PAF via Ca(2+)-dependent signaling. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1801:1123-32. 8. Baker PR, Owen JS, Nixon AB, et al. Regulation of platelet-activating factor synthesis in human neutrophils by MAP kinases. *Biochim Biophys Acta.* 2002;1592:175-84. 9. Brkovic A, Sirois MG. Vascular permeability induced by VEGF family members *in vivo*: role of endogenous PAF and NO synthesis. *J Cell Biochem.* 2007;100:727-37. 10. Zuraw BL. Clinical practice. Hereditary angioedema. *NEJM* 2008;359:1027-1036 11. Kaplan AP. C1 inhibitor deficiency. W: *Urticaria and angioedema* (Red. MW Greaves and AP Kaplan). Marcel Dekker Inc., New York-Basel. 2004: 303-320. 12. Cicardi M, Zingale LC, Pappalardo E, et al. Autoantibodies and lymphoproliferative diseases in acquired C1-inhibitor deficiencies. *Medicine* (Baltimore). 2003;82:274-81. 13. Agostini A, Cicardi M, Cugno M, Zingale LC, Gioffre D, Nussberger J. Angioedema due to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Immunopharmacology.* 1999; 44, 21-25. 14. Agah R, Bandi V, Guntupalli KK. Angioedema: the role of ACE inhibitors and factors associated with poor clinical outcome. *Intensive Care Med.* 1997; 23: 793-796. 15. Lapostolle F, Borron SW, Bekka R, Baud FJ. Lingual angioedema after perindopril use. *Am J Cardiol.* 1998; 15: 523. 16. Cicardi M, Zanichelli A. Acquired angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010;6:14. 17. Gibbs CR, Lip GY, Beevers DG. Angioedema due to ACE-inhibitors: increased risk in patients of African origin. *Br J Clin Pharmacol.* 1999; 48: 861-865. 18. Adam A, Cugno M, Molinaro G, et al. Aminopeptidase P in individuals with a history of angio-oedema on ACE inhibitors. *Lancet* 2002; 359: 2088-2089. 19. Emanueli C, Grady EF, Madeddu P, i wsp. Acute ACE inhibition causes plasma extravasation in mice that is mediated by bradykinin and substance P. *Hypertension.* 1998; 31: 1299-1304. 20. Holla L, Vasku A, Znojil V, Siskova L, Vacha J. Association of 3 gene polymorphisms with atopic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 103: 702-708. 21. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego „Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym”. *Nadciśnienie tętnicze* 2000, 4, B1. 22. Bielory L, Lee S, Holland CL, Jaker M. Long-acting ACE inhibitor induced angioedema. *Allergy Proc.* 1992; 13: 85-87. 23. Martinez JC, Fuentes M J, Vega JM, et al. Dermatitis to captopril. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2001; 29: 279-280. 24. Frémeaux-Bacchi V, Guinneeain MT, Cacoub P, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy in patients presenting with acquired angioedema type 2. *Am J Med.* 2002;113:194-9. 25. Chevaller A, Arlaud G, Ponard D, et al. C-1-inhibitor binding monoclonal immunoglobins in three patients with acquired angioneurotic edema. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;97:998-1008. 26. Schuster C, Reinhart WH, Hartman K, Kuhn M. Angioedema induced by ACE inhibitors and angiotensin II-receptor antagonists: analysis of 98 cases. *Schweiz Med -Wochenschr.* 1999; 129: 362-369. 27. Gaig P, Miguel-Moncin MMS, Bartra J, Bonet A, Garcia-Ortega P. Usefulness of patch tests for diagnosing selective allergy to captopril. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2001; 11: 204-206. 28. Panaszek B, Barg W, Małolepszy J, i wsp. Eozynofilia obwodowa i tkankowa u pacjenta z obrzękiem naczyńioruchowym wywołanym inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) - opis przypadku i przegląd piśmiennictwa. *Pol.Arch.Med.Wewn.* 2003;110:1339-1343 29. Riedl M, Campion M, Horn PT, et al. Response time for ecallantide treatment of acute hereditary angioedema attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;105:430-436. 30. Longhurst HJ. Management of acute attacks of hereditary angioedema: potential role of icatibant. *Vasc Health Risk Manag.* 2010;6:795-802. 31. Panaszek B, Machaj Z. Pokrzywka i wstrząs anafilaktyczny. *PZWL, Warszawa* (Red. J. Szepietowski) 2007:131-132 32. Obtulowicz K, Obtulowicz P, Kapusta M. Wrodzony obrzęk naczyńioruchowy u osób z niedoborem C1 inhibitora – rejestr krakowski. *PDiA* 2005;22:23-28 33. Marinello H, Braz S, Arranhado E. Angioedema in a patient with C1 esterase inhibitor deficiency. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2005;4:145-148 34. Furlanetto V Jr, Giassi Kde S, Neves Fde S, et al. Intractable acquired autoimmune angioedema in a patient with systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Reumatol.* 2010;50:102-6. 35. Karim MY, Masood A. Fresh-frozen plasma as a treatment for life-threatening ACE-inhibitor angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 109: 370-371. 36. Metz M, Maurer M. Rupatadine for the treatment of allergic rhinitis and urticaria. *Expert Rev Clin Immunol.* 2011;7:15-20. 37. Vasiadi M, Kalogeromitros D, Kempuraj D, et al. Rupatadine inhibits proinflammatory mediator secretion from human mast cells triggered by different stimuli. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010;151:38-45. 38. Church MK. Efficacy and tolerability of rupatadine at four times the recommended dose against histamine- and

platelet-activating factor-induced flare responses and ex vivo platelet aggregation in healthy males. *Br J Dermatol.* 2010;163:1330-2. 39. Picado C. Rupatadine: pharmacological profile and its use in the treatment of allergic disorders. *Expert Opin. Pharmacother.* 2006;7: 1989–2001. 40. Basińska M, Basiński T, Pawłowicz R, Panaszek B. Potential role of eotaxin and ECP in angioedema caused by inhibitors of angiotensin converting enzyme. *Allergy* 2007;62(Suppl):164

[Zamknij](#)[Drukuj](#)