

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12, 145/12 и 87/13), министерот за здравство донесе

## **У П А Т С Т В О**

### **ПЕДИЈАТРИЈАТА ЗА ПРАКТИКУВАЊЕ НА МЕДИЦИНА ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗИ ПРИ ХЕРЕДИТАРЕН АНГИОЕДЕМ И АНГИОЕДЕМ, ПРЕДИЗВИКАН ОД АКЕ ИНХИБИТОРИ**

#### **Член 1**

Со ова упатство се пропишува медицинското згрижување на херeditарен ангиоедем и ангиоедем, предизвикан од АКЕ инхибитори преку практикување на медицина заснована на докази.

#### **Член 2**

Начинот на дијагностицирање и третман на херeditарен ангиоедем и ангиоедем, предизвикан од АКЕ инхибитори е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

#### **Член 3**

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на медицинско згрижување на херeditарен ангиоедем и ангиоедем, предизвикан од АКЕ инхибитори по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на згрижувањето, при што од страна на докторот тоа соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

#### **Член 4**

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на објавувањето во „Службен весник на Република Македонија“.

Бр. 07-9561/2  
30 ноември 2013 година  
Скопје

**МИНИСТЕР**  
**Никола Тодоров**

---

## ХЕРЕДИТАРЕН АНГИОЕДЕМ И АНГИОЕДЕМ, ПРЕДИЗВИКАН ОД АКЕ ИНХИБИТОРИ

МЗД Упатство  
6.9.2010

- Основни податоци
- ХАЕ<sup>1</sup>
- Ангиоедем, предизвикан од терапија со АКЕ инхибитори
- Поврзани извори
- Референци

### ОСНОВНИ ПОДАТОЦИ

- Размислете за херeditарен ангиоедем во диференцијална дијагноза на анафилактична реакција ако пациентот има или имал:
  - Епизоди на мукокутан едем.
  - Напад на абдоминална болка.
  - Напад на главоболка.
  - Фамилијарна анамнеза за херeditарен ангиоедем.
- Запомнете ја можноста за појава на ангиоедем како несакан ефект од терапија со АКЕ инхибитори!

### ХАЕ

#### Дефиниција

- Ретка автозомно доминантна болест. Ангиоедемот настанува поради дефицит или дисфункција на C1-инхибиторот (C1-INH) на комплементниот систем.<sup>1</sup>
- Основна причина за појава на симптомите е брадикининот, чие формирање нормално се превенира со C1-INH.
- Позната е и под името херeditарен ангионевротски едем (ХАНЕ).

#### Симптоми

- Пациентот типично манифестира епизоди на мукокутан едем во период од 1-5 дена. Едемот може да биде здружен со еритематозен раш, а уртикарија, чешање и болка не се типични манифестации.<sup>2</sup>
- Едем на сидот на цревата предизвикува напад на абдоминална болка која може да биде единствен симптом. Може да се појават и повраќање и дијареја.
- Ако се спроведе хируршка интервенција, оперативниот наод вклучува едематозни црева и присуство на асцит.
- Ларингеален едем може да се јави кај 50% од пациентите и може да биде прв знак на болеста. Едем на ларинкс е животозагрозувачки симптом.
- Ретенција на урина.
- Главоболка.
- Атаките може да бидат провоцирани од траума, повреди на кожата, ментален или физички стрес, менструација, овулација, инфекција, медикаменти (АКЕ инхибитори и естрогени).

---

<sup>1</sup> ХАЕ=Херeditарен ангиоедем.

Дентални процедури или хируршки интервенции во пределот на главата можат да индуцираат ларингеален едем. Често пати не може да се идентификува тригер факторот.

- Симптомите може да се манифестираат во детството и во адолесценцијата. Појавата на симптоми кај возрасни сугерира на аквириран ангиоедем (ААЕ) или ангиоедем, асоциран со АКЕ инхибитори.

## Дијагноза

### Анамнеза

- Дали пациентот имал слични епизоди на едем во минатото?
- Дали постои позитивна фамилијарна анамнеза за слични симптоми?
  - Една третина од пациентите се први дијагностицирани случаи на ХАЕ во фамилијата и затоа негативната фамилијарна анамнеза не ја исклучува можноста за ХАЕ.

### Лабораториски испитувања

- Одередување на концентрација и биохемиска функција на C1 инхибиторот, како и одредување на C3 и C4. Одредување на концентрацијата на C1 инхибиторот не е доволен показател за дијагноза или за исклучување на болеста.
- Кај тип 1 ХАЕ (85% од пациентите) нивото и активноста на C1-INH, како и нивото на C4, се намалени. Концентрацијата на C3 е нормална.
- Кај тип 2 ХАЕ (15% од пациентите) нивото на C1-INH е нормално или високо, но активноста е значително намалена. Вредностите на C4 се ниски, додека концентрацијата на C3 е нормална.
- Од неодамна е опишан и ХАЕ тип 3. Симптомите се типични за ХАЕ, но вредностите на C1-INH се нормални.<sup>2,3</sup>
- Кај здобиен дефицит на C1-INH (аквириран ангиоедем ААЕ) симптомите за прв пат се јавуваат на средна возраст или подоцна. Некои пациенти страдаат од Б-клеточен лимфом, канцер или автоимуна болест, додека други имаат антители против C1-инхибиторот. Концентрацијата на C1-INH и C4 е ниска. За разлика од ХАЕ, концентрацијата на C1q е намалена.<sup>1</sup>
- Бидејќи болеста е ретка, потребно е упатување на специјалист по иницијалните испитувања.

### Диференцијална дијагноза (Анафилаксија или ХАЕ?)

- Тешко се разликува кутан едем, предизвикан од анафилактична реакција, од едем во склоп на ХАЕ.
- Уртикарија е честа манифестација на анафилактична реакција, за разлика од ХАЕ, каде не е придружна појава.
- За време на нападот, или 1-2 дена претходно, кај некои пациенти со ХАЕ се јавуваат еритематозни прстенести ефлоресценции кои не чешаат.
- Анафилактичната реакција е системска реакција, а кај ХАЕ витално загрозувачките симптоми се предизвикани од фарингеален и ларингеален едем: прв симптом е губење на гласот, следува неспособност за зборување и можна суфокација.
- Адреналинот има тераписки ефект кај анафилактична реакција, но има слаб ефект кај ХАЕ напад.

### Терапија на атака

- Лесен едем, едем на екстремит-транексемична киселина 250 мг- 1.5g, 2-3 пати на ден (максимум 75мг/кг на ден)<sup>1,2,5</sup>.
- Тежок едем во близина на вратот и главата или тешка абдоминална болка:
  - Концентрат од C1 естераза инхибитор (Berinert<sup>®</sup>, Cetor<sup>®</sup> 500 IU) 500-2000 единици како интравенска инфузија.
  - Icatibant (Firazyr<sup>®</sup>) 30 mg s.c. Icatibant е антагонист на брадикинин 2 рецептор со брзо дејство и подобар ефект во споредба со транексамичната киселина.

- Пациентот може да се обучи да користи C1-INH концентрат во инфузија или инјекција на Icatibant независно при појавата на иницијални симптоми на напад. Рана употреба на ефективен лек може да превенира влошување на нападот или да се избегне хоспитализација.
- Ако не е достапен концентрат на C1 естераза инхибитор или Icatibant, се дава свежо смрзната плазма (2-6 единици, во зависност од одговорот).
- Метил преднизолон (40-) 80mg и.в., бидејќи некои пациенти имаат истовремено и атопија.
- Пациентот треба да се прими во болница и да се подготви за евентуална трахеална интубација.

### **Профилактика**

- Ако пациентот има рекурентни, тешки напади на ларингеален едем, профилактика се започнува со анаболни стероиди (станозолол или даназол). Станазол не е достапен во сите земји и употребата на даназол за оваа индикација може да не е лиценцирана. Почетна доза за даназол е 400mg дневно, со постепено намалување на 50-200mg/24h. Даназол не се дава кај деца и кај бремени жени.
- Транексемична киселина (0.5-1g два пати дневно) се дава како алтернатива за профилактички цели.
- Кај тешки случаи може да се користи инфузија на C1-INH 500-1000 единици еднаш или два пати неделно. Пред да се започне со терапија, се препорачува консултација со специјалист дерматолог или интернист кој работи со терапија со C1-INH концентрат.
- Кратка профилактика се спроведува непосредно пред стоматолошка или хируршка интервенција. Се дава транексемична киселина 2 дена пред интервенцијата или даназол 5 дена пред интервенцијата (200 mg x 3/ на ден). Профилактиката продолжува 2 дена по интервенцијата. За профилактика може да се користи и C1-INH концентрат во дози 500-1500 единици интравенски 1 час пред процедурата.<sup>1,2,5</sup>

### **АНГИОЕДЕМ, ПРЕДИЗВИКАН ОД ТЕРАПИЈА СО АКЕ ИНХИБИТОРИ**

- Ангиоедемот е можен несакан ефект на терапија со АКЕ инхибитори.
- Со зголемена употреба на АКЕ инхибиторите се зголемува и инциденцата на овој несакан ефект.<sup>4</sup> 0.1-5% од пациентите кои користат АКЕ инхибитори добиваат ангиоедем. Ангиотензин II рецепторски блокатори може да предизвикаат слична реакција.
- Едемот најчесто се јавува на лицето, фаринксот или на ларинксот. Етиолошкиот механизам е АКЕ инхибитор индуцирана акумулација на брадикинин во телото. C1-INH е, исто така, потентен регулатор на брадикининскиот систем.
- Фарингеален едем се третира со адреналин и интравенски кортикостероиди.
- Во животозагрозувачки состојби концентрат на C1 естераза инхибитор (Berinert<sup>®</sup> Ceter<sup>®</sup>) може да се даде во доза од 500-2000 единици како инфузија.

### **ПОВРЗАНИ ИЗВОРИ ИНТЕРНЕТ ИЗВОРИ**

- Hereditary angioedema. Orphanet ORPHA91378
- Ангиоедема. Орпханет ОРПАХА658

### **РЕФЕРЕНЦИ**

1. Cugno M, Zanichelli A, Foiени F, Caccia S, Cicardi M. C1-inhibitor deficiency and angioedema: molecular mechanisms and clinical progress. Trends Mol Med 2009 Feb; 15(2):69-78. **PubMed**
2. Zuraw BL. Clinical practice. Hereditary angioedema. N Engl J Med 2008 Sep 4; 359(10):1027-36. **PubMed**

3. Gül D, Hardt J, Dewald G, Bork K, Gül D, Hardt J, Dewald G. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: clinical symptoms and course. Am J Med 2007 Nov; 120(11):987-92. **PubMed**
4. 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 Jan; 98(1):57-63. **PubMed**
5. Bowen T, Cicardi M, Bork K, et al. Hereditary angiodema: a current state-of-the-art review, VII: Canadian Hungarian 2007. International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. Ann Allergy Asthma Immunol 2008 Jan; 100(1 Suppl 2):S30-40. **PubMed**

Hanna Jarva and Seppo Meri

Article ID: ebm00300 (014.010)

© 2012 Duodecim Medical Publications Ltd

1. **EBM Guidelines, [www.ebm-guidelines.com](http://www.ebm-guidelines.com), 6.9.2010**
2. **Упатството треба да се ажурира еднаш на 5 години.**
3. **Предвидено е следно ажурирање до 2015 година.**