



Міжнародні вказівки ВАО/ЄААКІ для ведення спадкового ангіоневротичного набряку — Переглянута і оновлена редакція 2017 р.

М. Маурер¹ | М. Магерл¹ | І. Ансотеґуї² | Е. Айґорен-Пурсун³ | С. Бетшель⁴ | К. Борк⁵ | Т. Боуен⁶ | Х. Балль Бойсен⁷ | Х. Фаркаш⁸ | А. С. Грумач⁹ | М. Хайд¹⁰ | К. Катераліс¹¹ | Р. Локі¹² | Х. Лонгхерст¹³ | В. Р. Ламрі¹⁴ | І. Мартінез-Сагер¹⁵ | Д. Молдован¹⁶ | А. Наст¹⁷ | Р. Паванкар¹⁸ | П. Поттер¹⁹ | М. Рейдль²⁰ | В. Ритчі²¹ | Л. Розенвассер²² | М. Санчес-Боргес²³ | Ю. Чжи²⁴ | Б. Зурав^{20,25} | Т. Крейґ²⁶

¹Кафедра дерматології і алергології, Університетський медичний комплекс Шаріте Берліну, Берлін, Німеччина

²Кафедра алергології і імунології, Лікарня Кіронсалюд Бізкайя, Більбао, Іспанія

³Центр для дітей і підлітків, Франкфуртська університетська лікарня, Франкфурт, Німеччина

⁴Відділення клінічної імунології і алергології, Лікарня святого Михайла, Університет Торонто, Торонто, Онтаріо, Канада

⁵Кафедра дерматології, Університет Майнца імені Йоганна Гутенберга, Майнц, Німеччина

⁶Кафедра медицини і педіатрії, Університет Калгарі, Калгарі, Альберта, Канада

⁷САНІ (Міжнародна асоціація пацієнтів з недостатністю С1-ІНГ), Лозанна, Швейцарія

⁸Угорський центр ангіоедеми, 3-тя Кафедра внутрішніх хворіб, Університет Земмельвайса, Будапешт, Угорщина

⁹Клінічна імунологія, Медичний факультет, Сан-Паулу, Бразилія

¹⁰Кафедра дерматології, Університет Хіросіми, Хіросіма, Японія

¹¹Кафедра медицини, Лікарня Кемпбелтауну і Університет Західного Сіднея, Сідней, Новий Південний Уельс, Австралія

¹²Кафедра внутрішніх хворіб, Університет Південної Флориди, Медичний коледж Морсані, Тампа, Флорида, США

¹³Кафедра клінічної біохімії і імунології, Лікарня Адденбрука, Лікарні Кембриджського університету, Фондовий траст Національної служби охорони здоров'я, Великобританія

¹⁴Кафедра внутрішніх хворіб, Відділення алергології/імунології, Південнозахідна медична школа, Техаський університет, Даллас, Техас, США

¹⁵Центр гемофілії Рейн Майн, Мерфельден-Валльдорф, Німеччина

¹⁶Університет медицини і фармакології, Тиргу-Муреш, Румунія

¹⁷Берлінський інститут здоров'я, Кафедра дерматології, венерології і алергології, Відділення доказової медицини, Корпоративний член Вільного університету Берліна, Гумбольдтський університет Берліна, Університетський медичний комплекс Шаріте Берліну, Берлін, Німеччина

¹⁸Кафедра педіатрії, Медична школа Ніппон, Токіо, Японія

¹⁹Кафедра медицини, Університет Кейптауну, Кейптаун, ПАР

²⁰Кафедра медицини, Університет Каліфорнії-Сан-Дієго, Ла-Хойя, Каліфорнія, США

²¹Відділення гематології, Університет Альберти, Едмонтон, Альберта, Канада

²²Кафедра алергології і імунології, Університет Міссурі при Школі медицини Канзас-Сіті, Канзас-Сіті, Міссурі, США

²³Кафедра алергології і клінічної імунології, Медичний центр Доченте ла Трінідад, Каракас, Венесуела

²⁴Кафедра алергології, Пекінське об'єднання Лікарні медичного коледжу та Китайської академії медичних наук, Пекін, КНР

²⁵Система охорони здоров'я Сан-Дієго, Сан-Дієго, Каліфорнія, США

²⁶Кафедра медицини і педіатрії, Університету штату Пенсильванія, Герші, Пенсильванія, США

М. Маурер та М. Магерл зробили однаковий внесок.

Для листування

Маркус Маурер, Кафедра дерматології і алергій, Університетський медичний комплекс Шаріте Берліну, Берлін, Німеччина.

Email: marcus.maurer@charite.de

Інформація про фінансування
BAO і ЄААКІ

Під ред.: Томас Бібер

Ця стаття публікується у співстворстві і з дозволу у виданні «Allergy» і Віснику Всесвітньої алергологічної організації.

Тези

Спадковий ангіоневротичний набряк (САН) – це рідкісне інвалідизуюче захворювання. Рання діагностика та належна терапія є визначальними. Ця оновлена і переглянута версія всесвітніх вказівок для САН містить останні загально погоджені рекомендації для лікування САН. При розробці цієї оновленої та переглянутої версії вказівок рада з міжнародних експертів переглядала існуючу доказову базу та розробила 20 рекомендацій, які обговорювалися, остаточно формулювалися і погоджувалися під час загальної консенсусної конференції у червні 2016 р. у м. Відень. Остаточна версія цієї оновленої та переглянутої версії вказівок враховує усі доповнення ради експертів-рецензентів та погоджувальних товариств. Мета цієї оновленої та переглянутої версії вказівок полягає у тому, щоб надати лікуючим лікарям та їх пацієнтам вказівки, які допоможуть їм прийняти раціональні рішення при виборі підходів до САН з дефіцитом С1-інгібітора (тип 1) та САН з дисфункцією С1-інгібітора (тип 2). Основні клінічні питання, враховані цими рекомендаціями, наступні: (1) Як слід визначати і класифікувати САН-1/2?, (2) Як слід діагностувати САН-1/2?, (3) Чи повинні пацієнти з САН-1/2 отримувати профілактичне лікування та/або лікування за необхідністю, та які саме варіанти терапії слід застосовувати?, (4) Чи повинні відрізнитися підходи до САН-1/2 для особливих груп пацієнтів з САН-1/2, таких як вагітні/годуєчі жінки чи діти?, (5) Чи повинні включати підходи до САН-1/2 самостійний прийом терапій і заходи підтримки пацієнта?

КЛЮЧОВІ ТЕРМІНИ

С1-інгібітор, вказівки, спадковий ангіоневротичний набряк, лікування, рекомендації

1 | ВСТУП

Спадковий ангіоневротичний набряк (САН) – це рідкісне захворювання та серйозна медична проблема, як глобально, так і для уражених пацієнтів і членів їх сімей. Патолофізіологічною основою є передовсім судинна реакція на надмірне місцеве вироблення брадикініну. Для інформування та скеровування прийняття рішень на клінічному рівні потрібні доказові рекомендації. Це перша переглянута і оновлена версія всесвітніх вказівок для діагностування і лікування САН.¹ Ці вказівки було розроблено Всесвітньою алергологічною організацією (BAO) у співпраці з Європейською академією алергології і клінічної імунології (ЄААКІ). Ці переглянуті і оновлені вказівки BAO/ЄААКІ щодо діагностики і лікування САН відрізняються від попередніх погоджених звітів і меморандумів.²⁻¹⁶

Цей документ є результатом повного перегляду основоположної доказової бази на основі систематичної і прозорої оцінки якості цих доказів. Ми застосували підхід, орієнтований на принципи Системи оцінки розробки і вивчення рекомендацій (GRADE) для створення переглянутої і оновленої версії рекомендацій, які надаються цими вказівками.¹⁷ GRADE рекомендована Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) і бере до уваги, що самих доказів недостатньо, і що цінності і бажані переваги, клінічні обставини та клінічний досвід неминуче впливають на рішення.

На етапі планування Міжнародних вказівок BAO для САН д-р Ричард Локі, тодішній Президент Всесвітньої алергологічної організації, і Др. Тімоті Крейг, Голова наглядового комітету, попросили у підпорядкованих BAO алергологічних та імунологічних асоціацій призначити членів для наглядового комітету. Для цієї переглянутої і оновленої версії вказівок експертну раду і авторську групу для цих вказівок доповнили додатковими фахівцями з САН, щоб охопити цим документом всесвітній масштаб.

При розробці цієї переглянутої і оновленої версії вказівок робочі групи отримали завдання переглянути і оцінити наявну доказову базу, щоб дати відповіді на питання, щодо яких ці вказівки подають рекомендації,¹ а також, щоб поставити нові клінічні питання, які би мали розглядати ці вказівки.¹⁸ На основі оцінки цієї доказової бази, під час консенсусної конференції ЄААКІ на щорічній зустрічі у червні 2016 р. у Відні (Австрія) члени ради розробили наступні рекомендації. Із використанням зазначеного далі підходу запропоновані рекомендації є сильними або слабкими. Сильні рекомендації означають, що більшість лікарів підтримає, і лише одиниці не підтримають рекомендований порядок дій, і що дотримання такої Рекомендації у клінічній практиці може застосовуватися як критерій якості, і що ця Рекомендація може бути прийнята як офіційний підхід у більшості обставин і для більшості країн. Слабкі рекомендації слід тлумачити як такі, що вказують на те, що більшість, але не всі лікарі, підтримають запропонований порядок дій, що у клінічній практиці для окремих пацієнтів підійдуть різні підходи, і що для офіційного затвердження буде необхідне ґрунтовне обговорення і залучення різних зацікавлених груп.¹⁹

Розуміння того, як тлумачити ці два ступені обов'язковості рекомендацій (сильні або слабкі/обумовлені) є дуже важливим для прийняття рішень в клінічному контексті.

Ці вказівки є унікальними у тому, що передбачають охоплення у світовому масштабі, завдяки залученню міжнародних експертів з багатьох різних країн. Більшість цих експертів були призначені Асоціаціями алергології і імунології з різних країн, які є членами ВАО.

Мета цих вказівок – надати клініцистам і їх пацієнтам вказівки, які допоможуть їм приймати раціональні рішення при лікуванні САН з дефіцитом С1-інгібітора (тип 1) і САН з дисфункцією С1-інгібітора (тип 2, у цьому документі буде вживатися абревіатура САН-1/2). При цьому, було розроблено 20 рекомендацій (пронумерованих і поданих у рамках). Ключові клінічні питання, враховані цими рекомендаціями, такі: (1) Яке визначення і класифікацію слід застосовувати до САН-1/2?, (2) Як слід діагностувати САН-1/2?, (3) Чи повинні пацієнти з САН-1/2 отримувати профілактичне лікування та/або лікування за потреби, і які слід застосовувати варіанти лікування?, (4) Чи повинен відрізнитися підхід до лікування САН-1/2 для особливих груп пацієнтів з САН-1/2, таких як вагітні/годуєчі жінки або діти?, (5) Чи повинно лікування САН-1/2 включати самостійне застосування лікування і заходи підтримки пацієнта?

Важливо зазначити, що сукупна кількість існуючих терапій для пацієнтів з САН обмежена у певних регіонах світу, але намір цих вказівок полягає у тому, щоб допомогти змінити цю ситуацію та сприяти застосуванню рекомендованих терапій для усіх пацієнтів.

2 | МЕТОДИ

2.1 | Призначення експертів

Лікарі призначалися до експертної ради і авторської групи наглядовим комітетом, призначеним ВАО та/або ЄААКІ. Слід було відповідати щонайменше одному з таких критеріїв: (1) широкий клінічний досвід у лікуванні САН; (2) актуальні публікації на тему САН; (3) актуальний досвід в доказовій медицині. Наголос робився на виборі репрезентативної ради експертів з усього світу, щоб забезпечити глобальну експертизу. До того ж, ВАО зробила запит призначити представника від Міжнародної асоціації пацієнтів на САН (САНі) до складу авторської групи. Один представник пацієнтів був призначений асоціацією САНі і долучився до процесу (відбір ключових питань).

2.2 | Фінансування і допомога

Фінансування розробки цієї оновленої і переглянутої версії вказівок, у тому числі Конференції з погодження вказівок, здійснювалося через ВАО та ЄААКІ. Жодна компанія та жодний вплив чи представник компанії не були допущені на цю зустріч, не долучилися до тексту та не могли давати свої висновки. Фармацевтичні компанії не були допущені для ознайомлення з документом до його публікації. Це було дуже важливо для запобігання упередження та реального чи потенційного комерційного впливу на результат. Усі учасники повинні були подати заяву про конфлікт інтересів, перш ніж взяти участь у роботі ради експертів чи авторського колективу.

2.3 | Відбір ключових питань, формулювання рекомендацій і аналіз літератури

Усі автори були розподілені на 5 робочих груп: (1) діагностичне обстеження, (2) лікування за потребою, (3) профілактичні заходи, (4) особливі популяції, (5) клінічне ведення САН-1/2. Спершу команди отримали завдання переглянути існуючі рекомендації ВАО/ ЄААКІ від 2012 р.¹ у їх відповідних тематичних напрямках та оцінити ці рекомендації на предмет точності й актуальності поточної практики. Групи попросили критично переглянути формулювання та перефразувати його, якщо потрібно. Для складання рекомендацій використовувалося стандартизоване формулювання (Таблиця 1).

Далі, команди попросили розглянути, чи потрібні нові рекомендації і чи корисні вони були б, а також погодити новий варіант формулювання нових рекомендацій. По-третє, командам порадили шукати літературу (база даних MEDLINE і COCHRANE) на підтримку кожної Рекомендації.

Для перегляду і оновлення рекомендацій з попередньої версії вказівок було здійснено поетапний системний пошук з вересня 2010 р. (кінець пошуку вказівок ВАО/ЄААКІ від 2012¹р.) до поточного варіанту (2016/05/31) (Таблиця 2). Для нових і додаткових рекомендацій було здійснено повний пошук з 1985 р. дотепер (2016/05/31).

По-четверте, команди оцінювали публікації, знайдені у пошуку, із використанням стандартизованих графіків (Малюнок 1). Кожна праця/випробування, включені у ці вказівки, були оцінені з огляду на їх методологічну якість, а також їм було присвоєно Рівень доказовості за шкалою, використаною у попередній версії цих вказівок (Таблиця 3).

2.4 | Консенсусна конференція, написання проекту рукопису і рецензування рецензійною радою

Відкрита консенсусна конференція відбулася у Відні 11 червня 2016 р. На основі оцінки доказової бази рада експертів переглянула існуючі рекомендації та розробила нові рекомендації. Команди експертів повинні були представити стислий виклад доказової бази щодо кожної поправки та оновлення.

ТАБЛИЦЯ 1 Формулювання рекомендацій, використаних у цих вказівках

Сильна рекомендація	Ми рекомендуємо
Слабка рекомендація	Ми радимо

Сила рекомендації, стандартизоване формулювання.

ТАБЛИЦЯ 2 Приклад стратегії пошуку та покроковий пошук з визначеними співпадіннями

Крок	Терміни пошуку	Співпадіння
1	"Hereditary angioneurotic edema" АБО "Hereditary angioedema" АБО "Hereditary angio-oedema" АБО "Hereditary angioneurotic oedema" АБО "Hereditary angioneurotic edema"	2063
2	Обмежити роком = 2010/09/01—поточн.(2016/05/31)	718
3	Обмежити до "Clinical Trial"	51

Рекомендація № _____ - нова рекомендація

Джерело: назва, автори, видання

Рандомізація
так <input type="radio"/> ні <input type="radio"/> не впевнений <input type="radio"/>
Сліпі
подвійні <input type="radio"/> одиничні <input type="radio"/> відкриті <input type="radio"/> не впевнений <input type="radio"/>
Контрольовані
так <input type="radio"/> ні <input type="radio"/> не впевнений <input type="radio"/>
якщо так: плацебо <input type="radio"/> Активний контроль <input type="radio"/> інший вид контролю <input type="radio"/>
Розмір вибірки
Кількість пацієнтів після рандомізації (n)=.....
Кількість розгалужень =.....
Рівень доказовості:
A Рандомізоване, подвійне сліпе клінічне дослідження високої якості (наприклад, обчислення розміру вибірки, схема-алгоритм включення пацієнтів, аналіз всіх рандомізованих пацієнтів, достатній розмір вибірки)
B Рандомізоване клінічне дослідження з нижчим ступенем доказовості (наприклад, лише одиничне сліпе, з вибіркою обмеженого розміру: мінімум 15 пацієнтів на гілку дослідження)
C Порівняльне дослідження із суттєвими методологічними обмеженнями (наприклад, несліпе, дуже малий розмір вибірки, без рандомізації) або великі ретроспективні неекспериментальні (шляхом спостереження) дослідження.
D Адаптовано з існуючого консенсусного документу чи заяви на основі голосування експертного висновку під час консенсусної конференції

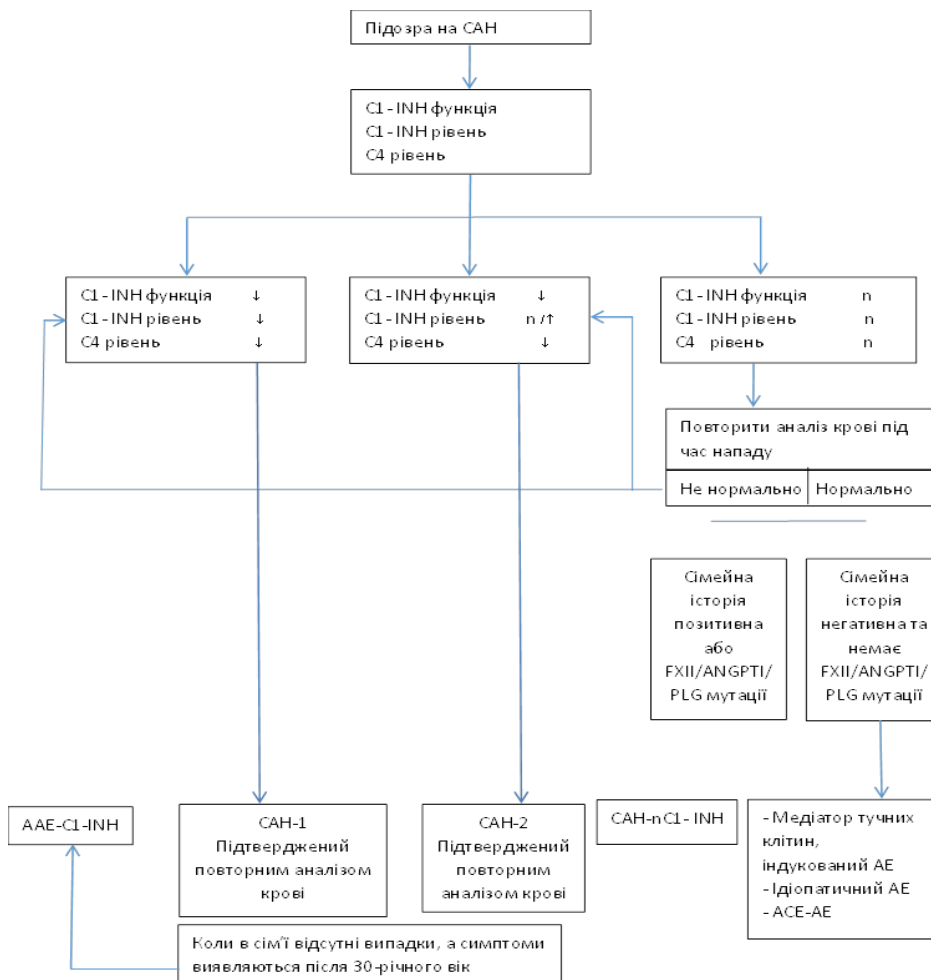
МАЛЮНОК 1 Форма оцінювання літератури

ТАБЛИЦЯ 3. Рівень доказовості (на основі попередньої версії вказівок¹)

- A. Рандомізоване, подвійне сліпе клінічне дослідження високої якості (наприклад, обчислення розміру вибірки, схема-алгоритм включення пацієнтів, аналіз всіх рандомізованих пацієнтів, достатній розмір вибірки)
- B. Рандомізоване клінічне дослідження з нижчим ступенем доказовості (наприклад, лише одиничне сліпе, з вибіркою обмеженого розміру: мінімум 15 пацієнтів на гілку дослідження)
- C. Порівняльне дослідження із суттєвими методологічними обмеженнями (наприклад, не сліпе, дуже малий розмір вибірки, без рандомізації) або великі ретроспективні неекспериментальні (шляхом спостереження) дослідження.
- D. Адаптовано з існуючого консенсусного документу чи заяви на основі голосування експертного висновку під час консенсусної конференції

рекомендації, а також на кожен нову Рекомендацію для всіх учасників конференції та надати свою оцінку якості доказової бази, виражену згідно з "Рівнем доказовості" (Таблиця 3).

Під час консенсусної конференції як формальну консенсусну методику було застосовано метод номінальних груп.²⁰ Усі члени експертної панелі мали право голосувати за рекомендації. Метод номінальних груп модерував Александр Наст, доктор медицини, сертифікований модератор від Німецької Асоціації наукових медичних товариств (AWMF). Усі погоджені рекомендації висвітлені у тексті вказівок (у прямокутних блоках). Для уникнення неоднозначності, було використано стандартизовану мову для класифікації інтенсивності кожної Рекомендації (Таблиця 1).



МАЛЮНОК 2. Діагностичний огляд пацієнтів з підозрою на САЕ. Скорочення: САЕ-1, спадковий ангіоневротичний набряк внаслідок дефіциту С1-інгібітора; САЕ-2, спадковий ангіоневротичний набряк внаслідок дисфункції С1-інгібітора; ААЕ-С1-ІНН, набута ангіоедема внаслідок дефіциту С1-інгібітора; САЕ nС1-ІНН, спадковий ангіоневротичний набряк з нормальним рівнем С1-інгібітора або внаслідок мутації у факторі XII (FXII) ангіопетину (ANGPTI), або плазминогену (PLG); ACEI-AE, ангіоедема, викликана інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту.

Учасники консенсусної конференції повинні були обговорити та проголосувати свою згоду з рекомендаціями та іншими конкретними частинами тексту. У твердженнях, які не набирали $\geq 90\%$ підтримки під час першого голосування, Рекомендація скеровувалася на повторне обговорення, переформулювання, повторне голосування і прийняття рішення більшістю голосів. ЦЕ було мінімум $\geq 75\%$ згоди, якщо інше не було зазначено. Усі результати голосування було задокументовано (% згоди).

Міжнародні експерти з САЕ (Рецензійна рада) мали переглянути вказівки та надати свої коментарі і пропозиції. Далі, змістову частину вказівок було переглянуто ВАО і ЄААКІ, а також іншими погоджувальними товариствами, після чого документ було прийнято як "Міжнародні вказівки ВАО/ЄААКІ для ведення спадкового ангіоневротичного набряку — переглянута і оновлена редакція 2017 р.»

3 | ВИЗНАЧЕННЯ, ТЕРМІНОЛОГІЯ І КЛАСИФІКАЦІЯ

Ангіоневротичний набряк, ангіонабряк, ангіоедема (далі за текстом – ангіоедема) – це судинна реакція глибоких дермальних/підшкірних тканин або слизових/підслизових тканин

з локалізованою збільшеною проникністю кровонесних судин, що викликає набряк тканин.²¹⁻²⁵ При ангіоедемі може бути медіатор брадикинін та/або медіатор мастоцитів, що включає гістамін (Таблиця 4).^{14,26} Ангіоедема з медіацією брадикиніну зустрічається або на спадковій, або на набутій основі, внаслідок дефіциту/дисфункції С1-інгібітора (С1-ІНН) або внаслідок інших механізмів (Таблиця 4).^{27,28} Різні форми спадкової ангіоедеми (САЕ) на сьогоднішній день розпізнаються і визначаються генетично: (1) САЕ внаслідок дефіциту С1-ІНН (тип 1 САЕ, САЕ-1), яка характеризується низьким антигенним і функціональним рівнем С1-ІНН, (2) САЕ внаслідок дисфункції С1-ІНН (Тип 2 САЕ, САЕ-2), яка характеризується нормальним (або підвищеним) антигенним, але низьким функціональним рівнем С1-ІНН,^{29,30} (3) САЕ з мутацією в гені F12 (САЕ-FXII),³¹ (4) САЕ з мутацією в гені ангіопетин-1 (САЕ-ANGPTI),³² і (5) САЕ з мутацією плазминогену (САЕ-PLG).³³ Крім того, у деяких пацієнтів є САЕ внаслідок невідомих мутацій (САЕ-UNK). Різні форми САЕ з нормальним рівнем С1-ІНН (САЕ-FXII, САЕ-ANGPTI, САЕ-PLG, САЕ-UNK) мають деякі спільні клінічні ознаки і, імовірно, варіанти терапії.

Набута ангіоедема з низьким рівнем С1-інгібітора, яка відповідно називається ААЕ-С1-ІНН, фіксується у пацієнтів з ангіоедемою внаслідок дефіциту С1-ІНН

ТАБЛИЦЯ 4. Класифікація ангіоедеми (АЕ)

АЕ, викликана брадикініном				АЕ, викликана медіатором мастоцитів		
C1-INH дефіцит/дисфункція		C1-INH норма		Медіювана IgE	Медіювана не IgE	Невідомий Медіатор
Успадкований	Набутий	Успадкований	Набутий			
CAH-1	CAH-2	AAE-C1-INH	CAH nC1-INH (CAH-FXII, CAH-ANGPT1, CAH-PLG, CAH-UNK)	ACEI-AE	Ангіоедема з анафілактичною уртикарією	Ангіоедема з уртикарією
						Ідіопатична АЕ

CAH-1, спадковий ангіоневротичний набряк внаслідок дефіциту C1-інгібітора; CAH-2, спадковий ангіоневротичний набряк внаслідок дисфункції C1-інгібітора; AAE-C1-INH, набута ангіоедема внаслідок дефіциту C1-інгібітора; CAH nC1-INH, спадковий ангіоневротичний набряк з нормальним рівнем C1-інгібітора, або внаслідок мутації у FXII, ANGPT1, PLG, або з невідомих причин (CAH-FXII, CAH-ANGPT1, CAH-PLG, CAH-UNK); ACEI-AE, ангіотензинперетворюючий фермент інгібітор-індукована ангіоедема.

набутого походження (Таблиця 4).³⁴⁻³⁶ Існують різні види набутого типу ангіоедеми, яка виникає не внаслідок дефіциту C1-INH, і вони можуть бути медіювані брадикініном (напр., ангіоедема, викликана інгібітором АПФ, ACEI-AE) або внаслідок медіаторів мастоцитів (напр., уртикарна ангіоедема, анафілактична ангіоедема).^{27,37}

Ці вказівки розглядають лише CAH-1/2.

4 | ПАТОФІЗІОЛОГІЯ

4.1 | CAH-1 і CAH-2

CAH-1/2 – це рідкісний автосомний домінуючий стан, який уражає близько 1 на 50 000 осіб^{38,39}, хоча ці показники можуть відрізнятися у різних регіонах. CAH-1/2 викликає одна з понад 450 різних видів мутацій в гені SERPING1, який кодує C1-INH.⁴⁰ У близько 20-25% пацієнтів за це захворювання відповідає первинна мутація *de novo* SERPING1.^{41,42}

C1-INH – це інгібітор серин-протеази (SERPIN) і основний інгібітор декількох протеаз комплемента (C1r, C1s, і серин-протеаза асоційована з маннозозв'язуючим лектином [MASP] 1 і 2) і протеаз контактних систем (плазма каллікреїн і коагулюючий фактор XIIa), а також відносно другорядний інгібітор фібрінолітичного протеаза плазміну.^{43,44}

Первинний медіатор набряку при CAH-1/2 – це брадикінін.²⁸ Брадикінін – це низькомолекулярний нонапептид, який генерується, коли активний плазма каллікреїн розщепляє високомолекулярний кініноген (HMWK). Брадикінін швидко метаболізується ендogenousними металопротеазами, які включають ангіотензинперетворюючий фермент (АПФ).⁴⁵

Плазма каллікреїн активується зі свого неактивного проензиму прекалікреїну фактором протеази XII, який може легко самоактивуватися при контакті з негативно зарядженими поверхнями. І плазма каллікреїн, і фактор XII інгібуються C1-INH. Підвищена судинна проникність, спровокована вивільненням брадикініну при ангіоедемі, передусім медіюється через рецептор брадикініну B2.⁴⁶⁻⁵¹

4.2 | CAH з нормальним рівнем C1-інгібітора

Спадковий ангіоневротичний набряк з нормальними показниками C1-INH (CAH nC1-INH) – це дуже рідкісне захворювання. Його клінічні прояви дуже нагадують CAH-1/2. У підгрупі пацієнтів CAHnC1-INH пов'язана з фактором мутацій гену XII(FXII-CAH). Нещодавно з'явилися дані про два нові види мутацій при CAH nC1-INH в ангіопетині-1 (ANGPT1) і плазміногені (PLG).^{32,33} Але у більшості пацієнтів з CAH nC1-INH, не можна визначити мутацію гену, а патогенез ще потрібно детально охарактеризувати.

Але існують клінічні докази, що брадикінін може відігравати суттєву роль у певних типах CAH nC1-INH, особливо у пацієнтів з мутацією FXII.⁵²⁻⁵⁴ Хоча CAH nC1-INH має певні спільні клінічні ознаки і, можливо, варіанти лікування, з CAH-1/2, ці вказівки є для CAH-1/2.

5 | ДІАГНОСТИКА

CAH-1/2 слід запідозрити, коли пацієнт має в анамнезі рецидивуючі напади ангіоедеми. Ця підозра отримує додаткове підґрунтя, коли у пацієнтів відмічається: (1) обтяжений сімейний анамнез (хоча цього може і не бути у 25% пацієнтів), (2) перші епізоди симптомів у дитячому/підлітковому віці, (3) рецидивуючі больові симптоми червоної порожнини, (4) випадок набряку верхніх дихальних шляхів, (5) відсутність реакції на антигістаміни, глюкокортикоїди або на епінефрин, (6) наявність продромальних ознак або симптомів перед набряком, та/або (7) відсутність уртикарії (алергічного висипу). Підозра на CAH-1/2 повинна дати запит на лабораторні дослідження для підтвердження діагнозу CAH-1/2 (Малюнок 2).^{7,9,14,55}

Рекомендація 1

Ми рекомендуємо, щоб в усіх пацієнтів з підозрою на CAH-1/ 2 обстежували кров на предмет функції C1-INH, білку C1-INH і C4. Якщо якийсь з цих показників патологічно низький, то аналізи слід провести повторно, щоб підтвердити діагноз CAH-1/2.

Рівень доказовості: D; Сила рекомендації: сильна, ≥90 згода.

Заміри рівня функції C1-INH, білку C1-INH і C4 у сировотці/плазмі крові використовуються для діагностики CAH-1/2. При CAH-1, який охоплює близько 85% пацієнтів, низькими є і функція, і концентрація C1-INH (Мал. 2). При CAH-2, концентрація C1-INH є або нормальною, або підвищеною, а функція C1-INH є зниженою (Таблиця 5). Рівень C4 у пацієнтів з CAH-1/ 2 зазвичай низький, але його чутливість і клінічна специфічність є обмеженими.⁵⁶⁻⁵⁹ Патологічні результати слід повторно підтверджувати. Рівень комплементарного C3 і CH50 при CAH мав би бути нормальним, а аналізи зазвичай не допомагають.

ТАБЛИЦЯ 5. Типовий діагностичний лабораторний профіль у пацієнтів з САН-1 і САН-2

	Функція C1-INH	Рівень білку C1-INH	Рівень білку C4
САН-1	↓	↓	↓
САН-2	↓	N/↑	↓

Секвенування (визначення послідовності) гену SERPING1 може допомогти при діагностичному огляді певних пацієнтів з САН-1/2 (у тому числі і при пренатальній діагностиці), але біохімічний аналіз на C1-INH є ефективний і менш затратний, ніж генетичний аналіз.⁵⁹ Секвенування ДНК може пропустити такі мутації, як ті, що можуть створювати приховані ділянки сплайсингу (сплетення). Генетичний аналіз може бути актуальним у конкретних випадках, наприклад, при мозаїчних формах, для того, щоб провести коректну генетичну консультацію.⁶⁰

6 | ДИФЕРЕНЦІЙОВАНА ДІАГНОСТИКА

Диференційна діагностика на САН-1/2 включає інші форми САН, як зазначалося вище, ААЕ-С1-INH, АСЕ1-АЕ, ангіоедема медійована мастоцитами (напр., ангіоедема у пацієнтів з хронічною спонтанною уртикарією без папул, алергічна ангіоедема), а також ідіопатична ангіоедема (Таблиця 4). Через те, що патофізіологія і ведення цих захворювань відрізняються від САН-1/2, важливо встановити правильний діагноз.^{1,9,14,61}

Рецидивуюча медійована мастоцитами ангіоедема (в минулому іноді ще використовувалася назва ідіопатична ангіоедема) часто асоціюється з інтенсивними алергічними папулами зі свербіжем і почервоніннями (кропивниця) у пацієнтів з хронічною спонтанною кропивницею (ХСК). Деякі пацієнти з ХСК не мають ознак папул і у них перебіг ангіоедеми неповторний. Натомість ХСК – це поширене захворювання, яке також може уражати і пацієнтів з САН. І отже, наявність алергічного висипу не обов'язково виключає САН, а відсутність папул не виключає медійовану мастоцитами ангіоедему.⁶² Антигістамінні засоби без седативної дії, при стандартному дозуванні або вищому від стандартного, самостійно, або у поєднанні з омалізумабом або імуномодуляторами, такими як циклоспорин, здатні запобігати висипу та ангіоедемі у пацієнтів з ХСК.^{37,63} Через те, що медійована мастоцитами ангіоедема набагато поширеніша, ніж САН-1/2, показана терапія за потреби, антигістамінними препаратами і, якщо потрібно, епінефринном та кортикостероїдами, коли діагноз ще не виставлений, а анамнез не дуже співпадає з САН.^{37,64,65}

Напади ангіоедеми у пацієнтів з САН nC1-INH і у пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, вважаються ангіоедемою, медійованою брадикініном.⁶⁶⁻⁷⁵

ААЕ-С1-INH, тобто рецидивуюча ангіоедема внаслідок набутого дефіциту C1-INH, зустрічається рідше, ніж САН-1/2. Симптоми при ААЕ-С1-INH нагадують симптоми при САН-1/2, а базовий діагностичний лабораторний профіль (функція C1-INH, білок C1-INH, C4) не відрізнити від САН-1. Відмінності включають перші прояви у пізнішому віці, первинні захворювання, такі як лімфома або доброякісна моноклональна гаммапатія (MGUS), нерегулярні конституційні симптоми (В симптоми), і часто пригнічений рівень C1q. Визначення рівня C1q слід проводити при обстеженні пацієнтів на ААЕ-С1-INH, особливо з новим епізодом ангіоедеми після 40 років і з обтяженою спадковістю. C1q практично завжди нормальний

при САН.³⁶ C1q є низьким у 75% пацієнтів з формою ААЕ-С1-INH.^{36,76} C1q може бути нормальним при ААЕ-С1-INH, зокрема у пацієнтів, які приймають анаболічні андрогени. Багато пацієнтів з ААЕ-С1-INH мають автоімунні антитіла, які дезактивують C1-INH.^{14,77-79}

7 | ТЕРАПІЯ

7.1 | Лікування за необхідності

Рекомендація 2

Ми рекомендуємо, щоб усі напади розглядалися для лікування за необхідності. Ми рекомендуємо, щоб обов'язково підлягав лікуванню будь-який напад, який уражає або потенційно може уразити верхні дихальні шляхи.

Рівень доказовості: D; Сила рекомендації: Сильна, 100% згода.

Ураження верхніх дихальних шляхів може призвести до асфіксії.^{80,81} Абдомінальні напади супроводжуються сильним больовим синдромом і їх перебіг є важким. Периферичні напади, наприклад, які зачіпають кисті чи ступні, призводять до порушення функції. Усі ці наслідки епізодів САН можна звести до мінімуму за допомогою лікування за необхідності.⁸²⁻⁸⁸

Рекомендація 3

Ми рекомендуємо, щоб напади лікувалися якомога раніше.

Рівень доказовості: B; Сила рекомендації: Сильна, 100% згода.

Рання терапія концентратом C1-INH, екалантидом або ікатібантом дає кращу реакцію на лікування, ніж пізня терапія. Раннє втручання асоціюється з коротшим періодом згладження симптомів і коротшою загальною тривалістю епізодів, незалежно від важкості епізоду.⁸⁹⁻⁹² Оскільки рання терапія застосовується самостійно, усі пацієнти з САН-1/2 повинні розглядатися на предмет навчання про домашнє лікування та самостійне застосування терапії.^{8,90,93-95} Усі концентрати C1-INH та ікатібант є ліцензовані для самостійного використання, хоча прийняті інструкції для застосування відрізняються у різних частинах світу.

Рекомендація 4

Ми рекомендуємо, щоб при лікуванні усіх епізодів САН застосовувався або C1-INH, або екалантид, або ікатібант (18/20).

Рівень доказовості: A; Сила рекомендації: Сильна, 90% згода.

Якщо концентрат C1-INH, екалантид чи ікатібант недоступні, то епізоди слід лікувати із розчиною очищеною плазмою (РОП).

Якщо розчинної очищеної плазми немає, тоді епізоди слід лікувати свіжою замороженою плазмою (СЗП), якщо в наявності є безпечна партія. Ми не радимо використовувати антифібринолітики (напр., транексамову кислоту) чи андрогени (напр., даназол) для лікування епізодів САН за необхідності,⁹⁶ оскільки ці препарати є неефективними або малоефективними при застосуванні у лікуванні за необхідності.

Рекомендація 5

Ми рекомендуємо, щоб при прогресуючому набряку верхніх дихальних шляхів на ранньому етапі розглядалася інтубація або оперативне втручання у верхні дихальні шляхи.

Рівень доказовості: С, Сила рекомендації: Сильна;
100% згода.

Клінічний перебіг епізодів САН є непрогнозованим. Внаслідок ангіоедеми гортані може наставати смерть, тому слід бути вкрай обережними.⁸¹ Ларингальні епізоди слід розглядати як невідкладні стани. Кардинально важливим є швидке лікування за допомогою невідкладної медикаментозної терапії для САН, крім того слід підготуватися до невідкладних процедур відновлення прохідності верхніх дихальних шляхів, якщо розвиватиметься дихальна недостатність.

Терапія з концентратом С1-INH

Терапія з плазмовим концентратом С1-INH або рекомбінантним концентратом С1-INH замінює дефіцитний/дисфункціональний білок у пацієнтів з САН-1/2. Екзогенний концентрат С1-INH діє на ті самі мішені, що і ендогенний С1-INH. Результати терапії – підвищення рівня С1-INH у плазмі і краща регуляція усіх каскадних систем, задіяних у виробництво брадикініну під час епізодів хвороби.^{88,97-100}

Одна одиниця концентрату С1-INH відповідає середній кількості С1-INH, яка міститься в 1 мл свіжої нормальної плазми.

Отриманий із плазми С1-INH

Отриманий із плазми концентрат С1-INH (pdC1-INH) отримується при сепарації С1-INH від криозбідненої плазми людини методом адсорбції і преципітації, очищення, пастеризації і вірусної фільтрації. Існує два концентрати pdC1-INH для лікування САН-1/2 за необхідності - Berinert (CSL Behring) і Cinryze (Shire). Прийняті інструкції для застосування відрізняються у різних частинах світу. Середній період напіврозпаду плазми для pdC1-INH довший за 30 годин.¹⁰¹⁻¹⁰⁵ Безпечність і переносимість усіх існуючих pdC1-INH є добрі, а дані про побічні дії нечисленні. Ризик алергічної реакції дуже незначний. Сучасне застосування pdC1-INH не було пов'язано з передачею гепатиту В чи С, а також вірусів імунодефіциту людини.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸

Рекомбінантний С1-INH Ruconest (Pharming) – це єдиний існуючий рекомбінантний С1-INH людини (rhC1-INH). Спосіб дії ідентичний до дії pdC1-INH. RhC1-INH є показаний для лікування за необхідності для всіх типів епізодів САН у дорослих і підлітків. Його отримують з молока трансгенних кроликів за допомогою триступеневої процедури очищення, яка включає катіонобмінну хроматографію, аніонобмінну хроматографію і афінну хроматографію.

Виявляється, що диференційне глікозилювання Руконесту, пов'язаного з білком людини, скорочує період напіврозпаду плазми до близько 3 годин.¹⁰⁹⁻¹¹¹ Він є протипоказаний для пацієнтів з відомими алергіями або підозрами на алергію на кролика або продукти з кролятини.¹¹² Показники безпечності з контрольованих і неконтрольованих досліджень з rhC1-INH підтверджують сприятливі показники безпечності. Передача вірусів людини не є застереженням.¹¹³⁻¹¹⁵

Інгібітор каллікреїну

Екаллантід Інгібітор каллікреїну екаллантід (Kalbitor; Shire) ліцензований тільки в Сполучених Штатах для лікування за потреби для усіх типів епізодів САН для пацієнтів з САН-1/2, старших за 12 років.^{116,117} Пригнічення активності каллікреїну інгібує розщеплення високомолекулярного кініногену до брадикініну, а також наступну активацію FXIIa, припиняючи механізм позитивного зворотного зв'язку, що призводить до додаткового вироблення каллікреїну. Екаллантід – це 60-амінокислотний рекомбінантний білок, який виробляється експресією у дріжджах *Pichia pastoris* і має період напіврозпаду плазми 2 години. Головне застереження щодо безпечності – це потенційно серйозні реакції гіперчутливості, у тому числі анафілаксія, яку було зафіксовано у 3-4% пацієнтів, які приймали терапію. Отже, цей препарат має застосовуватися лише під суворим наглядом лікаря з наявністю відповідних засобів для того, щоб справитися з анафілаксією.^{85,116,118-120}

Антагоніст Брадикінін-рецептора

Ікатібант Брадикінін зв'язує і стимулює рецептор брадикінін В2, відтак є медіатором вазодилатації та підвищеної капілярної проникності.¹²¹⁻¹²³ Ікатібант (Firazyr; Shire), 10-амінокислотний синтетичний пептид, - це специфічний і селективний конкурентний антагоніст рецептора брадикініну В2, який запобігає зв'язуванню брадикініну з його рецептором. Ікатібант показаний для самостійного застосування у лікуванні за необхідності при всіх типах епізодів САН у дорослих (>18 років). Період напіврозпаду плазми у нього складає 1-2 години. Безпечність і переносимість ікатібанту добра, хоча буває перехідна місцева реакція в місці ін'єкції (еритема, папула, свербіж і відчуття печіння). Алергічні реакції зафіксовані не були.^{84,124,125}

Рекомендація 6

Ми рекомендуємо, щоб усі пацієнти мали медикаменти для лікування за потреби, достатні для двох нападів, а також щоб завжди мали при собі медикаменти для потреби.

Рівень доказовості: D, Сила рекомендації: Сильна.
100% згода.

7.2 | Допроцедурні (короткотермінові) профілактичні заходи

При хірургічному втручанні, стоматологічній хірургії та інших втручаннях, пов'язаних з механічним впливом на верхні відділи шлунково-кишкового тракту і дихальних шляхів (напр., ендотрахеальна інтубація, бронхоскопія чи езофагогастроуденоскопія), можуть наставати набряки біля ділянки втручання.

Набряки, пов'язані з цими процедурами, зазвичай настають у перші 48 годин. Після видалення зуба у понад третини пацієнтів без проведення допроцедурних профілактичних заходів може розвиватися локальна ангіоедема, 50% набряків настають у перші 10 годин, а 75% починаються у перші 24 години.¹²⁶⁻¹³³ Допроцедурні профілактичні заходи зменшують ризик ангіоедеми після згаданих вище втручань.

Незважаючи на очікувану користь допроцедурних профілактичних заходів з концентратом С1-INH, доказова база щодо його ефективності є незначна. Описи випадків і послідовностей свідчать про те, що незважаючи на профілактику, набряки можуть наставати навіть після відносно дрібних процедур.^{127,132} Але декілька повідомлень фіксують скорочення кількості випадків набряку як у дорослих, так і у дітей з проведеними допроцедурними профілактичними заходами, і реакція, виявляється, пов'язана з дозуванням.^{126,127,134,135} Отже, допроцедурна профілактика з концентратом С1-INH рекомендується для всіх медичних, хірургічних і стоматологічних процедур, які передбачають механічну дію на верхні відділи шлунково-кишкового тракту і дихальних шляхів.

Рекомендація 7

Ми рекомендуємо проведення короткотермінових профілактичних заходів перед процедурами, які можуть викликати напад.

Рівень доказовості: С, Сила рекомендації: Сильна, 100% згода.

Концентрат С1-INH слід застосовувати у допроцедурній профілактиці, якомога ближче до проведення процедури. Втім, дозування ще слід ретельніше уточнити. Інструкції з використання препарату можуть відрізнятися у різних країнах.^{136,137} Більшість фахівців застосовують рdС1-INH або обсягом 1000 одиниць, або у дозуванні 20 одиниць/кг. Свіжа заморожена плазма (СЗП) може застосовуватися для короткотермінової профілактики та при лікуванні за необхідності, але вона не настільки безпечна, як концентрат С1-INH, і є засобом другої черги через більший ризик передачі гемоконтактних захворювань та аллосенсибілізації.^{3-7,134}

Аттенуйовані андрогени (напр., даназол) рекомендувалися для допроцедурної профілактики в минулому, як альтернатива до концентратів С1-INH.¹³⁴ Допроцедурна профілактика з аттенуйованими андрогенами навіть вважається безпечною для дітей, але концентрат С1-INH вважається пріоритетною профілактикою.¹²⁷ Дуже часті короткі курси можуть призвести до побічної дії, пов'язаної з довготерміновим застосуванням. Для планової допроцедурної профілактики андрогени застосовуються протягом 5 днів до та 2-3 днів після втручання. Транексамова кислота застосовувалася для допроцедурної профілактики в минулому, але більшість фахівців, призначених для роботи на зустрічі щодо цих вказівок, її не рекомендує.^{4-7,127,134}

Навіть за умови застосування усіх можливих допроцедурних профілактичних заходів, переламні напади все одно можуть наставати, тому пацієнти мають перебувати під спостереженням, а лікування за необхідності має бути в наявності.^{4-7,126,127,129}

7.3 | Довготермінова профілактика

Довготермінова профілактика САН стосується застосування регулярних препаратів для зменшення тягаря хвороби, шляхом

запобігання/зменшення нападів у пацієнтів з підтвердженим САН-1/2. Довготермінова профілактика повинна бути підібрана індивідуально, і розглядатися для усіх пацієнтів із САН-1/2 з серйозною симптоматикою, враховуючи активність захворювання, частоту епізодів, якість життя пацієнта, наявність ресурсів для охорони здоров'я і неможливість здобути адекватний контроль за належною терапією за потреби. Оскільки усі ці фактори можуть з часом відрізнятися, усіх пацієнтів слід оцінювати на предмет довготермінової профілактики під час кожного огляду, мінімум раз на рік. Успішна довготермінова профілактика вимагає високого ступеню дотримання правильності; і тому слід брати до уваги побажання пацієнта. Пацієнти з поточною довготерміновою профілактикою повинні регулярно оглядатися на предмет ефективності і безпечності лікування, а дозування та/або інтервал терапії повинен бути відкоригований у відповідності до клінічної реакції. Набряк верхньої дихальних шляхів та інші епізоди можуть наставати, незважаючи на застосування довготермінової профілактики. Тому усі пацієнти, які приймають довготермінову профілактику, повинні мати також препарати для лікування на вимогу (концентрат С1-INH, екалантид або ікатібант), згідно з Рекомендацією 6.^{1,4,6,7,61,138-140}

Рекомендація 8

Ми рекомендуємо розглядати профілактичні заходи для пацієнтів, які в житті наражаються на обставини, пов'язані із збільшеною активністю захворювання.

Рівень доказовості: D, Сила рекомендації: Сильна, ≥ 90 згода.

Рекомендація 9

Ми рекомендуємо, щоб усіх пацієнтів під час кожного огляду оцінювали на предмет довготермінової профілактики. Слід керуватися такими факторами як обтяженість хвороби і побажання пацієнта.

Рівень доказовості: D, Сила рекомендації: Сильна, 100% згода.

Отриманий з плазми С1-INH

Отриманий з плазми С1-INH на сьогоднішній день є бажаним засобом для довготермінової профілактики для запобігання епізодів САН. Прийняті інструкції для застосування відрізняються у різних частинах світу. Введення доз слід здійснювати двічі на тиждень на основі періоду напіврозпаду рdС1-INH. Дозування та/або частотність можуть потребувати корекції для оптимальної ефективності.^{86,141}

Останні дослідження показують, що підшкірне введення рdС1-INH двічі на тиждень, у дозуванні 40 або 60 од./кг маси тіла мало дуже добру дозозалежну профілактичну дію на настання епізодів САН.¹⁴² Підшкірний шлях може бути дуже зручним способом введення, а також може підтримувати покращену стабільну концентрацію в плазмі С1INH, порівняно з профілактикою внутрішньовенного введення С1INH.

Належна вакцинація від гепатиту А і В має загалом розглядатися для пацієнтів при регулярному/повторному застосуванні препаратів, отриманих з плазми людини.^{86,143-146}

Рутинна профілактика з рdC1-INH показала себе безпечною і ефективною, а також покращує якість життя пацієнтів з відносно частими епізодами САН, порівняно з невідкладним лікуванням окремих епізодів САН.^{86,143-145}

Тромбоемболічні епізоди внаслідок застосування концентрату С1-INH при САН є рідкісними, а пацієнти, які мають такі епізоди, часто мають базові тромбоемболічні фактори ризику (напр., центральний венозний катетер).¹⁴⁷⁻¹⁵¹ Відомостей про взаємодію з іншими механічними продуктами немає. Тахіфілаксія начебто рідкісна, існує тільки одне повідомлення про збільшенні дозування, яке було необхідне для запобігання нападів, коли концентрат С1-INH застосовується для профілактики на регулярній основі.¹⁵²

Рекомендація 10

Ми рекомендуємо застосовувати С1-інгібітор для довготермінової профілактики першої черги.

Рівень доказовості: А, Сила рекомендації: Сильна, 50%-75% згода (рішення більшістю голосів).

Рекомендація 11

Ми радимо застосовувати андрогени для довготермінової профілактики другої черги.

Рівень доказовості: С, Сила рекомендації: Слабка, 50%-75% згода (рішення більшістю голосів).

Рекомендація 12

Ми радимо адаптовувати довготермінову профілактику на предмет дозування та/або інтервалів лікування, залежно від того, наскільки цього вимагають заходи з мінімізації тягара захворювання.

Рівень доказовості: D, Сила рекомендації: Слабка, 100% згода.

Андрогени

Аттенуовані андрогени традиційно застосовуються для довготермінової профілактики при САН-1/2.¹⁵³⁻¹⁶² Похідні андрогенів показали ефективність при САН-1/2, а оральний прийом полегшує їх застосування.^{154,156,158} Однак, андрогени повинні розглядатися критично, особливо з огляду на їх шкідливу андрогенну і анаболічну дію, взаємодію з іншими препаратами та протипоказання. Побічні дії численні і зачіпають більшість пацієнтів; тобто, відсутність побічної дії є винятком.^{156,163} Побічна дія виявляється залежною від дозування. Вірілізація – це найбільший страх ускладнень у жінок; порушення менструального циклу і навіть аменорея, а також знижене лібідо та гірсутизм також досить поширені,¹⁶⁴ так само, як набір ваги,

головні болі, міалгія, депресія і акне. Андрогени можуть призводити до вірілізації жіночого плода і тому є абсолютно протипоказані під час вагітності.^{165,166} У дітей і підлітків терапія з андрогенами може вплинути на природні процеси росту і дозрівання. До того ж, андрогени мають численні протипоказання та показують взаємодію з багатьма іншими медичними препаратами (напр., статинами). При довготермінової профілактиці з андрогенами обов'язкове ретельне спостереження. На додачу до клінічних аналізів, оглядів і опитування пацієнта, слід раз на півроку проводити аналізи крові і сечі (стандартний тест-смужка для аналізу сечі), і не рідше, ніж раз на рік – ультразвукове обстеження печінки. Залишається неясно, чи слід припиняти довготермінову профілактику з аттенуованими андрогенами шляхом поступового тривалого зменшення.^{167,168}

Дози андрогенів, які потрібні для контролю нападів САН, можуть відрізнятися від еквіваленту 100 мг через день і 200 мг даназолу 3 рази на день. Слід застосовувати мінімальну ефективну дозу. Дозування понад 200 мг даназолу на день протягом тривалого періоду не рекомендується через побічну дію. Реакція на андрогени дуже відрізняється, і доза, необхідна для довготермінової профілактики, варіюється. Саме тому дозування слід коригувати у відповідності до клінічної реакції, а не на основі результатів C4 і C1-INH.^{4,6,7,11}

Антифібринолітики

Антифібринолітики не рекомендуються для довготермінової профілактики. Дані щодо їх ефективності практично відсутні, але деяким пацієнтам вони допомагають. Передусім вони застосовуються, коли концентрат С1-INH недоступний, а андрогени протипоказані. Побічна дія зазвичай незначна. Вона включає розлади ШКТ (можна зменшити при прийомі препарату під час їжі), міалгія/підвищення креатинінази і теоретичний ризик тромбозу. Протипокази/застереження включають наявність тромбофілії або підвищений ризик тромбоутворення, або гострий тромбоз, наприклад, тромбоз глибоких вен, або легенева емболія. Дози для застосування транексамової кислоти коливаються від 30-50 мг/кг до 6 г на день. Дослідження для визначення оптимального дозування та порівняння з іншими профілактичними препаратами не проводилися.^{3,4,6,7,84,169-171}

8 | ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ САН-1/2 У ДІТЕЙ

8.1 | Перебіг захворювання і клінічна картина

Генетична вада (мутація SERPING1) при САН-1/2 присутня вже при народженні, але симптоми зазвичай не проявляються в немовлячому віці чи в ранньому дитинстві. Симптоми можуть наставати у будь-якому віці, але зазвичай починаються у дитинстві або підлітковому віці. Середній віковий показник появи симптомів складає приблизно 12 років. У віці 12 років симптоми дають 50% усіх пацієнтів жіночої статі, а у віці 23 років – симптоми проявляються у 90%. У пацієнтів чоловічої статі симптоми проявляються у 50% до віку 13 років, і в 90% до 25-річного віку.¹⁷² Підшкірна едема (набряк) – найпоширеніший і найбільш ранній симптом.

Проте, абдомінальні симптоми можуть залишатися нерозпізнаними і часто пропущеними симптомами при САН-1/2 у ранньому віці. В результаті у дітей може блискавично розвиватися асфіксія, імовірно через малий діаметр дихальних шляхів.⁸⁰ Найбільш ранні прояви було описано у хлопчика віком 4 тижні.¹⁷³ Оцінити поширення абдомінальних епізодів в пацієнтів дитячого віку складно, адже у дітей нерідко буває біль живота. Частотність і серйозність симптомів може збільшуватися під час пубертату і у підлітковому віці. Що раніше проявляються симптоми, то складніше наступний перебіг САН-1/2.^{174,175} Ревматоїдна еритема як продромальна ознака більше поширена в популяції дитячого віку. Вона спостерігалася у 42-58% випадків і часто помилково сприймалася за уртикарію. Хибний діагноз продромальної ревматоїдної еритеми може призвести до некоректного або недостатнього лікування.^{2,3,62,102,169,176-180}

8.2 | Діагностика

Враховуючи автосомну домінуючу спадковість, все потомство пацієнта з САН-1/2 має 50% шанс успадкувати це захворювання. Отже, важливо встановити діагноз якомога раніше, в ідеалі – перш, ніж матимуть місце клінічні прояви. До завершення повного обстеження на предмет САН-1/2 усі діти повинні вважатися такими, що мають САН-1/2.

Рекомендація 13

Ми рекомендуємо перевіряти дітей з сімейним анамнезом з САН якомога раніше, а також перевіряти усіх дітей уражених батьків.

Рівень доказовості: D, Сила рекомендації: сильна, 100% згода.

Комплементарна концентрація, визначена з пуповинної крові доношених новонароджених, нижча, ніж у матері. Антигенний і функціональний рівень С1-INH відповідає 70% і 62% для дорослих, відповідно.^{2,181,182} Отже, використання результатів аналізів пуповинної крові для комплементарного визначення може дати хибно-позитивні (низькі) результати. Для оцінки комплементу в периферичній венозній крові (сироватка/плазма) у дітей немає референтних значень. Але, за певними винятками, при САН 1/2 у віці <1 року антигенний вміст С1-INH та/або функціональна активність є низькими.^{59,183} Але аналізи на С4 виявилися неінформативними для діагностики САН-1/2 у дітей до 12 місяців, оскільки рівень С4 часто низький у здорових немовлят.^{59,183} Генетичні аналізи підвищують надійність діагностики у дітей і можуть бути корисними у випадках, коли біохімічні аналізи є малоінформативними і є відомості про батьківську генетичну мутацію.^{2,59,183} Уся рання комплементарна діагностика у дітей пацієнтів з САН-1/2 має бути проведена повторно після 1 року.^{2,3,59,183,184}

Пренатальна діагностика САН-1/2 не набула поширення в клінічній практиці. Серед причин: (1) мутації в гені С1-INH ураженого батька не визначається у 8-10% випадків; (2) ідентичні мутації можуть бути пов'язані з суттєво різними фенотипами;

(3) прогрес в терапії суттєво покращив якість життя пацієнтів з САН-1/2.^{3,40,185,186}

Визначення антигенного рівня С1-INH (білок), рівня функціональності С1-INH (активності) і рівня С4 бажані для всіх дітей з ангіоедемою без уртикарії.

8.3 | Терапія

Аналогічно до дорослих, усі педіатричні пацієнти з САН-1/2 потребують мати план лікування (див. далі) та терапію за необхідності.

Рекомендація 14

Ми рекомендуємо застосування С1-INH у лікуванні епізодів САН у дітей до 12 років.

Рівень доказовості: C, Сила рекомендації: сильна, >90% згода.

Лікування за необхідності

Отриманий з плазми концентрат С1-INH – це єдиний схвалений препарат при САН-1/2 для лікування за необхідності у дитячому віці.² Лікування концентратом рdС1-INH є ефективним, добре переноситься і показує добрий профіль безпечності у пацієнтів дитячого віку. Під час абдомінальних епізодів може знадобитися відновлення парентеральної рідини з огляду на підвищену сприйнятливості дітей до гіповолемії і зневоднення, тому що крововиливи в черевній порожнині і просвіті кишківника можуть бути суттєвими. Коли концентрат рdС1-INH недоступний, перевагу слід надавати розчинній очищеній плазмі, а не свіжозамороженій плазмі, але і та, і та вважаються терапією другої черги. Рекомбінантний С1-INH і екаллантід є ліцензованими для застосування у підлітків у деяких країнах. У 2017 р. ікатібант пройшов ліцензування для застосування у дітей або підлітків у деяких країнах. Клінічні дослідження на визначення ефективності і безпечності rhС1-INH і ікатібанту у дітей тривають.^{2,13,102,177,180,187-190}

Профілактичні заходи перед проведенням процедур

Так само, як і в дорослих, рекомендується допроцедурна профілактика при медичних, хірургічних і стоматологічних процедурах, пов'язаних з механічною дією на верхні відділи шлунково-кишкового тракту і дихальних шляхів.^{126,127} Отриманий з плазми С1-INH - це варіант першої черги для допроцедурної профілактики, але короткі курси аттенуйованих андрогенів можуть застосовуватися у другу чергу, коли концентрат С1-INH недоступний. У будь-якому випадку лікування за необхідності повинно бути доступним, тому що короткотермінова профілактика не є на 100% ефективною.

Довготермінові профілактичні заходи

Покази для довготермінової профілактики для підлітків такі самі, як для дорослих. Бажана терапія для довготермінової профілактики – це рdC1-INH. Інтервали прийому та дозування слід корегувати у відповідності до індивідуальної реакції.

Коли концентрат C1-INH недоступний для довготермінової профілактики, то краще надати перевагу антифібринолітикам (напр., транексамова кислота 20-40 мг/кг), а не андрогенам, тому що у них кращий профіль безпеки. Але багато хто ставить під сумнів їх ефективність, а на підтримку їх застосування бракує доказової бази. Амінокапронова кислота гірше переноситься, ніж транексамова кислота. Андрогени не рекомендуються для довготермінової профілактики у дітей і підлітків до настання стадії Таннера V. Однак, є зафіксовані випадки довготермінового застосування і у деяких випадках переваги можуть переважати ризики. Прийом андрогенів вимагає ретельного спостереження безпеки. Тривала потреба регулярної профілактики із андрогенами та дозування слід регулярно переглядати. Первинна доза даназолу для дітей складає 2,5 мг/кг/д із наступним коригуванням, аж до пригнічення симптомів, або до максимальної переносимої дози, або до максимальної рекомендованої дози, причому максимальне дозування складає 200 мг/д. Прийом андрогенів призводить до маскулінізації та гіпогонадизму у хлопчиків та до порушення менструального циклу у дівчаток. Можливі небажані поведінкові наслідки. Скорочення кінцевого зросту може настати внаслідок передчасного закриття епіфізарних зон росту.^{2,4-7,11,13,180,191,192}

8.4 | Первинна профілактика

Так само, як і в дорослих, більшість нападів у дітей настає без очевидних тригерів.¹⁹³ Інфекції та механічні травми, вочевидь, є поширенішими ініціюючими факторами у дитячому віці. Обов'язкова і рекомендована вакцинація для дітей є безпечною, а профілактика інфекцій може зменшити частотність нападів (напр., горлові інфекції). Медичні препарати, які можуть викликати набряк як побічну дію, рідше застосовуються у дітей. Лікування з АПФ-І у дитячому віці необхідно рідше. Але ранній початок прийому оральних естрогенвмісних контрацептивів стає дедалі поширенішим і може стати тригером для нападів. Цих препаратів слід уникати. Гормональна контрацепція з чисто прогестероновими таблетками може стати корисною для багатьох молодих жінок з САН-1/2,^{3,194,195} або принаймні не повинна збільшувати ризик частіших нападів. Інші тригери, такі як надмірні фізичні навантаження, які включають механічні травми та емоційне напруження (стрес), є невід'ємними складовими дитинства і підліткового віку.¹⁹³ Обмеження потенційних тригерів призведе до обмеження життєдіяльності і способу життя, і тому повинно носити індивідуальний характер та застосовуватися зі здоровим глуздом. Мета ведення САН-1/2 у будь-якому віці полягає у тому, щоб нормалізувати життєдіяльність, коли можливо.²

8.5 | Інші зауваги до ведення хвороби

Належне інформування для пацієнтів дитячого віку і членів їх родин створює невід'ємну підтримку, допомагаючи пристосувати спосіб життя та уникати ускладнень. Вихователі, вчителі і медпрацівники, які відповідають за дитину у дитячій установі чи школі, повинні отримувати інформацію про це захворювання у письмовій формі, з порадами щодо дій при епізодах САН, у тому числі невідкладні заходи при блокуванні дихальних шляхів. Концентрат C1-INH для невідкладного застосування повинен завжди бути в наявності вдома,

у школі та під час поїздки, у тому числі під час шкільних екскурсій. Як вже зазначалося вище, алгоритм дій швидкої допомоги потрібен обов'язково, а в сім'ї і в місцевому медзакладі має бути в наявності терапія для невідкладної допомоги, і це має бути включено у план лікування. Усі пацієнти з САН мають потенціал отримати препарати з крові людини. Через це пацієнти з САН повинні проходити обстеження на гепатит В і С та на ВІЛ. Вакцинація від гепатиту А і В рекомендується багатьма фахівцями.^{2,177} Усі пацієнти мають розглядатися для отримання вакцини від грипу та щодо інших рутинних вакцинацій.

9 | ПІДХОДИ ДО САН-1/2 ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ І ЛАКТАЦІЇ

9.1 | Перебіг захворювання і клінічна картина

Анатомічні, фізіологічні і гормональні зміни під час вагітності можуть впливати на прояви та негативно впливати на хід лікування САН-1/2. Вагітність може призвести до полегшення, ускладнень або ніяк не вплинути. Нечасто, але симптоми САН-1/2 вперше проявляються саме під час вагітності.¹⁹⁶⁻¹⁹⁸ Частотність нападів, яка спостерігалася під час попередніх вагітностей, лише частково прогностична для наступних вагітностей.^{3,196,198} Вагітні пацієнтки з САН-1/2 потребують уважного догляду і ретельного спостереження фахівцем з САН. Пацієнтку слід спостерігати у тісному контакті з фахівцями відповідної медичної спеціалізації. Перейми і пологи лише у рідкісних випадках викликають напад, який може настати або у пологах, або у перші 48 годин після пологів. Рекомендується ретельне спостереження щонайменше протягом перших 72 годин після пологів, після неускладнених вагінальних пологів. Годування можу бути пов'язане зі збільшенням кількості нападів у матері, з абдомінальними симптомами і пастозністю обличчя, але все одно рекомендується, виходячи з користі для немовляти.^{3,196,197,199}

Догляд при кесаревому розтині, особливо якщо є потреба в інтубації, повинен будуватися так само, як і при інших хірургічних втручаннях для пацієнтів з САН-1/2, і описано далі.

9.2 | Діагностика

У здорових жінок рівень у плазмі C1-INH падає під час вагітності і відновлення після пологів.^{200,201} Тому показники функції C1-INH, білку C1-INH і C4 з метою діагностики САН-1/2 під час вагітності слід інтерпретувати з обережністю. Рекомендується повторити аналізи після пологів, щоб підтвердити діагноз САН.^{3,199}

9.3 | Лікування

Концентрат C1-INH рекомендується як терапія першої черги для вагітних і годуючих пацієнток з САН-1/2, оскільки він безпечний і ефективний.²⁰² Щодо екалантиду, не існує жодних опублікованих досвідів. Хоча на етикетці вказані протипокази, існують окремі повідомлення про випадки прийому ікатибанту під час вагітності, без зафіксованої шкідливої дії для матері чи плоду.²⁰³⁻²⁰⁵ Розчинна очищена плазма може застосовуватися, коли концентрат C1-INH недоступний, а свіжа заморожена плазма – коли недоступна розчинна.^{196-198,206-210}

Рекомендація 15

Ми рекомендуємо для лікування САН під час вагітності і лактації терапію з С1-INH як пріоритетну.

Рівень доказовості: D, Сила рекомендації: сильна, 100% згода.

Допроцедурна профілактика рекомендується, бажано з концентратом С1-INH, перед будь-яким втручанням, таким як біопсія ворсин хоріону, амніоцентез та викликаний хірургічний аборт. Як варіант, концентрат С1-INH має бути доступний та прийматися негайно при початку нападу. Рекомендується народжувати у лікарняному закладі, хіба що будуть доступні надійні засоби для невідкладної допомоги при нападі САН. Хоча відомо, що механічні травми і стрес можуть викликати напади, у дуже малій кількості жінок розвивалася ангіоедема під час перейм і пологів.^{3,198} І тому рутинний прийом допроцедурної профілактики перед неускладненими природними пологами не є обов'язковий, але концентрат С1-INH повинен бути в негайному доступі для застосування за необхідності. Однак, прийом концентрату С1-INH у якості допроцедурної профілактики рекомендується перед переймами і пологами, коли симптоми наставали часто під час третього триместру, а анамнез пацієнтки включає генітальну едему внаслідок механічної травми, під час пологів зі щипцями чи вакуум-екстракції. Перевагу слід надавати вагінальним пологам, тому що хірургічне втручання чи загальна анестезія можуть включати ендотрахеальну інтубацію. Допроцедурна профілактика з концентратом С1-INH та епідуральна анестезія рекомендовані перед кесаревим розтинном, а інтубації слід за можливості уникати. Якщо інтубація необхідна, допроцедурна профілактика є обов'язковою.^{3-7,11}

Довготермінова профілактика може бути показана під час вагітності, особливо у жінок, у яких спостерігається збільшення кількості нападів. Для таких жінок концентрат С1-INH вважається безпечним і ефективним варіантом лікування.¹⁹⁷ Антифібринолітики можуть розглядатися, якщо концентрат С1-INH недоступний, але їх ефективність не доведена.^{3,209,211}

Андрогени протипоказані, оскільки ці препарати проникають в плаценту. Їх шкідлива дія включає маскулінізацію жіночого плоду, плацентарну недостатність і затримку розвитку плоду. Годування грудьми слід перервати перед призначенням андрогенів. Саме завершення лактації може зменшити частотність нападів.^{165,166}

Отриманий з плазми концентрат С1-INH вважається найкращою терапією для лікування за необхідності, короткотермівовою профілактикою і довготермівовою профілактикою, коли є покази під час лактації. Андрогени та антифібринолітики проникають в грудне молоко. На відміну від андрогенів, транексамова кислота була визнана безпечною під час грудного вигодовування.²¹²

10 | ПІДТРИМКА ПАЦІЄНТА, ДОМАШНЄ ЛІКУВАННЯ І САМОСТІЙНЕ ЛІКУВАННЯ, ІНШІ ЗАУВАГИ ДО ВЕДЕННЯ ХВОРОБИ

10.1 | Підтримка пацієнта

Пацієнтські організації і групи підтримки надають допомогу і підтримку пацієнтам з САН, доглядальникам і членам сім'ї. Вони плекають філософію, що усі пацієнти в усьому світі повинні мати достатньо ресурсів, щоб контролювати свої симптоми САН та мати можливість реалізуватися у навчанні, у професійній кар'єрі та в особистих стосунках. «САНі» - це міжнародна асоціація для груп підтримки пацієнтів з САН у всьому світі, а національні асоціації САН мають активні та інформативні вебсайти для пацієнтів та медпрацівників. «САНі» проводить кампанію "заклик до дій", націлену на підвищення обізнаності та поінформованості про САН серед органів влади, органів охорони здоров'я та медичних працівників, а також щоб сприяти визнанню того, що САН – це серйозне, інвалідизуюче хронічне захворювання із потенційною загрозою для життя, яке потребує вчасної і точної діагностики та ефективного лікування.

Пацієнтські організації також працюють над тим, щоб визначити та вирішувати незадоволені потреби при веденні САН, серед яких розробка безпечних та добре переносимих нових профілактичних заходів та терапій за потреби, оптимізація існуючої довготермівової профілактики та лікування за потреби (напр., шляхом проведення досліджень для визначення оптимального дозування, дослідження на дітях), покращення доступу сучасних варіантів лікування у всьому світі, наголос на потребі дбати про себе, про індивідуальні алгоритми дій, про раннє втручання і про дослідження генної терапії. Так само, як і з більшістю захворювань, інформація з інтернету не завжди точна і надійна, але «САНі» подає перевірену, оновлену та науково обґрунтовану інформацію та вважається якісним джерелом для інформування пацієнтів.

10.2 | Індивідуальний план дій швидкої допомоги і план лікування для пацієнта

Через те, що САН-1/2 є непередбачуваним, болісним станом, який несе загрозу для життя та накладає величезний стресовий тягар на пацієнта та членів його сім'ї, слід розробити ретельний індивідуальний план лікування, спільно лікарем і кожним пацієнтом. Індивідуальні плани лікування повинні враховувати профілактичні заходи та домашній догляд і самолікування. Він повинен містити ефективний план надання невідкладної допомоги (за необхідності), з чіткими інструкціями, як якнайкраще застосувати медикаменти для допомоги при нападах САН. Пацієнти повинні мати при собі невідкладні ліки та ідентифікаційне посвідчення САН з інструкціями надання допомоги при нападі САН. Пацієнти на довготермівовій профілактиці також потребують плану дій та наявності препаратів на випадок крайньої необхідності.²¹³⁻²¹⁶

Рекомендація 16

Ми рекомендуємо, щоб усі пацієнти мали алгоритм дій швидкої допомоги.

Рівень доказовості: D, Сила рекомендації: Сильна, 100% згода.

Рекомендація 17

Ми радимо, щоб для всіх пацієнтів був доступний спеціальний комплексний інтегрований догляд, необхідний при САН.

Рівень доказовості: D, Сила рекомендації: Слабка, 100% згода.

10.3 | Домашнє лікування і самостійне лікування

Вміння самостійно вводити препарати є критичним для ефективного лікування за необхідності, оскільки раннє втручання під час нападу показало більшу ефективність та може запобігати ускладненням. Така дія не залежить від застосованих медичних препаратів за необхідності (див. Рекомендація 3 і текст) та підсилюється практичним вмінням самостійного введення препарату чи помічника в домашньому лікуванні.^{8,90,93-95} Аналогічно, самостійне введення сприяє довготерміновій профілактиці. Усі пацієнти мають розглядатися для домашнього лікування та самостійного прийому терапії. Потреба відвідувати медзаклад, щоб отримати невідкладну медичну допомогу, може призвести до затримки лікування за необхідності, зтягнутого спостереження або неналежного лікування. Навчання самостійної допомоги повинно також включати помічника в домашньому лікуванні (члена сім'ї або друга, який може надати допомогу, пораду чи застосувати лікування, коли пацієнтові погано, або він/вона не можуть самостійно собі допомогти). Домашнє лікування зменшує серйозність і тривалість нападів САН, скорочує смертність та інвалідизацію і може покращити якість життя і продуктивність. Крім того, вартість догляду суттєво зменшується при використанні домашнього лікування та самостійної допомоги.^{8,139,189,215,217-223}

Домашнє лікування з концентратом C1-INH також підходить і для дітей з частими або руйнівними нападами, коли є відповідальний дорослий, який бажає пройти відповідне навчання. Досвід з гемофілією свідчить, що коли дітей заохочувати якомога раніше активно включатися у своє лікування, це приносить тільки користь, і навіть у 8-річному віці, самостійне внутрішньовенне лікування показало себе можливим і безпечним.^{189,224} Похилий вік не є протипоказом для домашнього лікування, за умови, якщо пацієнти та/або доглядальники можуть безпечно і ефективно надавати лікування. Підшкірне введення може бути зручнішим способом прийому препаратів для усіх вікових груп, яких охоплює ліцензування. Оскільки концентрат рdC1-INH є похідним крові, відслідковування для домашнього застосування є важливим на випадок відкриття, а також, щоб впевнитися, що препарат застосовується згідно з вказівками.

Рекомендація 18

Ми рекомендуємо, щоб усім пацієнтам було надано лікування за потребою, з дозволом на самолікування, і вони мають бути навчені самостійно застосувати лікування.

Рівень доказовості: С, Сила рекомендації: Сильна, 100% згода.

Раннє втручання є критично важливим у випадках, коли задіяні верхні дихальні шляхи (язик, увула, гортань). Пацієнти повинні самостійно прийняти лікування, чекаючи на транспортування до лікарні. Надзвичайно важливо заохочувати усіх пацієнтів звертатися за подальшою допомогою відразу після прийому лікування. набряк верхніх дихальних шляхів може прогресувати або повторюватися, тож може бути потреба у повторному дозуванні. Звернення за невідкладною допомогою після прийому препаратів є дуже важливим для зменшення ризику удушення.

10.4 | Уникнення тригерів (спускових механізмів)

Відома ціла низка станів і передумов, які можуть стати тригерами (спусковими механізмами) для нападів САН. Травмування, чи то випадкове, чи пов'язане з стоматологічними, медичними чи хірургічними процедурами, може призвести до епізоду набряку. Застосування естрогеновмісних оральних контрацептивів та гормонозамісної терапії може ініціювати напади. Цих препаратів слід уникати. Гормональна контрацепція з чистими прогестероновими таблетками може виявитися для багатьох жінок з САН-1/2 корисною.^{3,194,195} Протигіпертонічні засоби, які містять інгібітори АПФ можуть збільшувати частоту або пришвидшувати напади САН і тому їх слід категорично уникати.

Серед інших зафіксованих тригерів – психологічний стрес, перевтома, лихоманка, можливо, інфекція *Helicobacter pylori*, та менструальний цикл. Пацієнти повинні знати про потенційні релевантні тригери симптомів, щоб зменшити стрімкість нападів. Багато з цих останніх тригерів є лише припущеними тригерами або ж обмеженої ваги. Більшість нападів у більшості пацієнтів є непрогнозованими. Тому лікарі не повинні підтримувати надмірного уникання припущених тригерів, щоб не обмежувати нормальне життя пацієнта. Вакцина від грипу може зменшити ризик інфекцій верхніх дихальних шляхів і, можливо, зменшити набряк верхніх дихальних шляхів. Належний стоматологічний догляд може зменшити ризики видалення, потребу в агресивних стоматологічних процедурах та запобігти гострим чи хронічним внутрішньоротовим запаленням, що може зменшити поріг для нападів. Контроль за побічною дією препаратів є важливим і описаний вище.^{129,130,193,225-227}

Рекомендація 19

Ми рекомендуємо, щоб усіх пацієнтів з САН інформували про можливі тригери (спускові механізми), які можуть викликати напади САН.

Рівень доказовості: С, Сила рекомендації: сильна, 100% згода.

10.5 | Залучення експертів і контроль результатів

Пацієнтам з САН-1/2 радимо знайти медичного працівника, обізнаного у цьому захворюванні і який ним цікавиться. Коли і де можливо, догляд повинен надаватися відповідними лікарнями комплексного догляду, який мають досвід ведення САН.

Рекомендується, щоб пацієнти з САН проходили медогляд щонайменше раз на рік. Нещодавно діагностовані пацієнти і ті, які перебувають на довготерміновій профілактиці з атенуєваними андрогенами, повинні показуватися лікарю частіше. Пацієнти на андрогенах повинні оглядатися двічі на рік. Оцінка при контрольних візитах повинна включати фіксування типу, частотності і симптомів, частоту застосування і ефективність лікування при епізодах набряків. Повинен здійснюватися фізичний огляд та належне лабораторне обстеження.^{228,229}

10.6 | Скринінги членів сім'ї

САН-1/2 – це генетичний розлад з автосомною домінантною трансмісією. Члени сім'ї, у тому числі бабусі і дідусі, батьки, брати, сестри, діти і онуки пацієнтів з САН-1/2 повинні обстежуватися на функцію С1-INН, і на вміст в плазмі білку С1-INН і С4. Зволікання з діагностикою призводить до смертності і погіршення якості життя внаслідок запізненого застосування належного лікування. Існує ризик, що перший епізод САН може уразити дихальні шляхи та призвести до летального наслідку.

Рекомендація 20

Ми рекомендуємо, щоб родичів осіб з САН обстежували щодо наявності цього стану на предмет наступного:

- автосомна домінантна спадковість
- пізня діагностика призводить до ускладнень і гіршої якості життя без належної терапії
- ризик летального закінчення першого випадку ангіоедеми внаслідок задіяння верхніх дихальних шляхів без належного лікування

Рівень доказовості: D, Сила рекомендації: сильна, 100% згода.

11 | РЕЦЕНЗІЙНА РАДА

Вернер Аберер, Кафедра дерматології, Медичний Університет м. Грац, Грац, Австрія; Решеф Авнер, Центр ангіоедеми, Університетська лікарня Барзілая, Ізраїль; Алеена Банерїї, Відділення ревматології, алергології і імунології, Массачусетська Загальна лікарня, Бостон, Массачусетс, США; Ізабель Боккон-Гібо, Національний центр ангіоедеми (CREAK), Багатогалузева медична і геронтологічна клініка Поль, Гренобль, Франція; Лоренс Буйє, Відділення медицини внутрішніх хворіб, Національний контактний центр ангіоедеми, Лікарня Університету Гренобля, Гренобль Альпи (CHUGA), Університет (UGA), Франція; Пола Бюссе, Відділення клінічної імунології, Медична школа Ікана на горі Синай, Нью-Йорк, США; Тереза Кабалльєро, Відділення алергології, Центр досліджень у сфері охорони здоров'я Лікарні Ла Паз (IdiPaz), CIBERER (U754), Мадрид, Іспанія; Дороттія Чука, Угорський центр ангіоедеми, 3-тя Кафедра медицини внутрішніх хворіб, Університет Земмельвайса, Будапешт, Угорщина; Марк Гомпельс, Кафедра імунології, Траст Національної служби охорони здоров'я Великобританії Північного Бристоль, Лікарня Саутміда, Бристоль, Великобританія; Річард Говер, Клінічні дослідження Мерікліф, Спокен Вашингтон, США; Гільєрмо Гвідос-Фогельбах, Національна школа медицини, Національний політехнічний інститут, Мехіко, Мексика; Хіок Хее Ченг, Кафедра ревматології, алергії і імунології, Лікарня Тан Ток Сенг, Сінгапур; Аллен Каплан, Медичний Університет Південної Кароліни, Чарлстон, Південна Кароліна, США; Ендрю Макгінті, Відділення імунології, Бостонська дитяча лікарня, Кафедра педіатрії, Гарвардська медична школа, Бостон, США; Алехандро Мальбран, Відділення алергії і клінічної імунології, Буенос-Айрес; Хуан Дж.

Матта Кампос, Спеціалізована лікарня С.М.Н.СХХІ, І.М.С.С., Мехіко, Мексика; Сандра Ніето, Відділення генетичного харчування, Національний інститут педіатрії, Мехіко, Мексика; Ніевес Пріор, Відділення алергології, Університетська лікарня Северо Очоа, Леганес, Мадрид, Іспанія; Вільям Сміт, Кафедра клінічної імунології і алергології, Королівський госпіталь Аделаїди, Південня Австралія; Пітер Дж. Спет, Інститут фармакології, Університет Берна, СН-3010 Берн, Швейцарія; Вей Те Лей, Кафедра педіатрії, Відділення дитячої алергології, імунології і ревматології, Меморіальна лікарня Гінчу Макай, Тайвань; Еліас Тубі, Відділення алергології і клінічної імунології, Медичний центр Бнай Сіон, Хайфа, Ізраїль; Ліліан Варга, Угорський центр ангіоедеми, 3-тя Кафедра медицини внутрішніх хворіб, Університет Земмельвайса, Будапешт, Угорщина; Андреа Занічеллі, Кафедра біомедичних і клінічних наук, Університет Луїджі Сакко, Мілан – АССТ Фатенефрателлі Сакко, Мілан, Італія.

12 | ПОГОДЖУВАЛЬНІ ТОВАРИСТВА

12.1 | Товариства-засновники

ВАО (Всесвітня алергологічна організація), ЄААКІ (Європейська академія алергології і клінічної імунології).

12.2 | Товариства-члени ВАО та/або авторські товариства

Американська академія алергії, астми і імунології; Американський коледж алергії, астми і імунології; Аргентинська асоціація алергології і клінічної імунології; Азіатсько-тихоокеанська Асоціація алергії, астми і клінічної імунології; Австралазійське Товариство клінічної імунології і алергології; Австрійське Товариство алергології і імунології; Азербайджанське товариство астми, алергії і клінічної імунології; Білоруська Асоціація алергології і клінічної імунології; Бельгійське товариство алергології і клінічної імунології; Бразильське Товариство алергії і імунології; Канадське Товариство алергії і імунології; Китайський Коледж алергії і астми; Китайське Товариство алергології; Хорватське Товариство алергології і клінічної імунології; Чеське Товариство алергології і клінічної імунології; Єгипетське Товариство алергології і клінічної імунології, Єгипетське Товариство дитячої алергії і імунології; Німецьке Товариство ангіоедеми; Німецьке Товариство дерматології; Німецьке Товариство медицини внутрішніх хворіб; Німецьке Товариство дитячої і підліткової медицини (DGKJ); САНІ (Міжнародна асоціація пацієнтів на САН), САНУК (НАЕУК), Угорське Товариство алергії і імунології; Індійська Академія алергії; Італійське Товариство алергології і клінічної імунології; Японська дерматологічна асоціація; Японське Товариство алергології; Румунська мережа Спадкового ангіоневротичного набряку (RCAHN); Корейська Академія алергології, астми і клінічної імунології, Кувейтське товариство алергології і клінічної імунології, Малайзійське товариство алергології і імунології, Польське товариство алергології, Португальське товариство алергології і клінічної імунології, Іспанське товариство алергології і клінічної імунології, Українська асоціація алергологів, Венесуельське товариство алергології, астми і імунології.

Конфлікт інтересів

I. Ансотегуї не має конфлікту інтересів.

E. Айгьорен-Пурсун отримував гонорари як доповідач/радник та/або є отримувачем фінансування з інституційного дослідження/дослідження від BioCryst, CSL Behring, Jerini, Shire, Pharming Technologies та/або Viropharma.

C. Д. Бетшель є або був доповідачем/консультантом і отримував фінансування досліджень в даний час або в минулому від CSL Behring, Shire і Viropharma.

K. Борк є доповідачем для CSL Behring і Shire.

T. Боуен не має конфлікту інтересів.

X. Б. Бойсен є виконавчим директором Всесвітньої асоціації пацієнтів на САН (HAEi), який працював і працює з більшістю фармацевтичних компаній в області спадкового ангіоневротичного набряку (HAE).

T. Крейг є доповідачем для CSL Behring, Grifols та Shire. Він виконує дослідження для Biocryst, CSL Behring, Grifols та Shire. Він є консультантом для Biocryst та CSL Behring. Він отримав освітній грант від Shire.

X. Фаркаш отримувала гонорари за доповідь та гранти на подорож від CSL Behring, Shire, Swedish Orphan Biovitrum і Pharming та/або працювала у якості консультанта для цих компаній.

A. С. Грумач є або був доповідачем/консультантом для CSL Behring, Shire і Biocryst і проводить дослідження за допомогою гранту від Дослідницької програми Shire для дослідників.

M. Хайд отримав гонорари як доповідач/радник від BioCryst, CSL-Behring, Shire і Viropharma. Він отримав фінансування інституційного дослідження від CSL Behring.

A. Аллен Каплан є консультантом для розгляду судових рішень щодо епізодів ангіоневротичного набряку, які відбуваються під час клінічних досліджень для Genentech. Програмний спікер з САН для Shire.

C. X. Кателаріс отримувала гонорари як доповідач та член консультативної ради кафедра Shire та CSL Behring і є головним дослідником для досліджень, що проводять CSL Behring, Shire та Biocryst.

P. Ф. Локи є дослідником Shire і не має інших конфліктів інтересу.

X. Дж. Лонгхерст отримувала гонорари як доповідач/радник та/або є одержувачем фінансування інституційних досліджень/досліджень від Biocryst, CSL Behring, Jerini, Shire та/або Viropharma.

B. P. Ламрі є або був доповідачем/консультантом і отримував дослідницькі гранти від BioCryst, CSL Behring, Dyax, Jerini, Pharming, Shire і Viropharma.

M. Магерл є або був доповідачем/консультантом для BioCryst, CSL Behring, Jerini, Shire, Sobi та Viropharma.

I. Мартінез-Сагер є або була доповідачем/консультантом і виконує дослідження для CSL Behring, Shire, Biocryst, Sobi та Viropharma.

M. Маурер отримував гонорари як доповідач/радник та/або одержувач фінансування інституційних досліджень/досліджень від BioCryst, CSL Behring, Jerini, Shire та/або Viropharma.

D. Молдован має зв'язки з CSL Behring, BioCryst, Pharming Technologies, Shire, і Swedish Orphan Biovitrum.

A. Наст не має конфлікту інтересів.

P. Паванкар не має конфлікту інтересів.

M. Рейдль отримував гонорари як доповідач/радник для Adverum, Alnylam, Arrowhead, BioCryst, CSL Behring, Kalvista, Ionis, Shire та/або фармінг. Він є одержувачем фінансування інституційних досліджень/досліджень від BioCryst, CSL Behring, Ionis, Pharming та Shire.

M. Санчес-Боргес не має конфлікту інтересів.

Юсянґ Чжи не розкриває потенційного конфлікту інтересів.

Посилання

1. Craig T, Aygoren-Pursun E, Bork K, et al. WAO guideline for the management of hereditary angioedema. *World Allergy Organ J.* 2012;5:182-199.
2. Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy.* 2017;72:300-313.
3. Caballero T, Farkas H, Bouillet L, et al. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:308-320.
4. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, et al. Canadian 2003 international consensus algorithm for the diagnosis, therapy, and management of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:629-637.
5. Gompels MM, Lock RJ, Abinun M, et al. C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exp Immunol.* 2005;139:379-394.
6. Bowen T, Cicardi M, Bork K, et al. Hereditary angioedema: 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;100 (1 Suppl 2):S30-S40.
7. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010;6:24.
8. Longhurst HJ, Farkas H, Craig T, et al. HAE international home therapy consensus document. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010;6:22.
9. Caballero T, Baeza ML, Caba-nas 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 Invest Allergol Clin Immunol.* 2011;21:333-347.
10. Caballero T, Baeza ML, Caba-nas R, et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part II. Treatment, follow-up, and special situations. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2011;21:422-441.
11. Cicardi M, Bork K, Caballero T, et al. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. *Allergy.* 2012;67:147-157.
12. Lang DM, Aberer W, Bernstein JA, et al. International consensus on hereditary and acquired angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;109:395-402.
13. Wahn V, Aberer W, Eberl W, et al. Hereditary angioedema (HAE) in children and adolescents—a consensus on therapeutic strategies. *Eur J Pediatr.* 2012;171:1339-1348.
14. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy.* 2014;69:602-616.
15. Longhurst HJ, Tarzi MD, Ashworth F, et al. C1 inhibitor deficiency: 2014 United Kingdom consensus document. *Clin Exp Immunol.* 2015;180:475-483.
16. Reshef A, Kidon M, Leibovich I. The story of angioedema: from Quincke to bradykinin. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51:121-139.
17. Brozek JL, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines. Part 1 of 3. An overview of the GRADE approach and grading quality of evidence about interventions. *Allergy.* 2009;64:669-677.
18. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2011;64:395-400.
19. Brozek JL, Akl EA, Compalati E, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines part 3 of 3. The GRADE approach to developing recommendations. *Allergy.* 2011;66:588-595.
20. Black N, Murphy M, Lamping D, et al. Consensus development methods: a review of best practice in creating clinical guidelines. *J Health Serv Res Policy.* 1999;4:236-248.
21. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med.* 2006;119:267-274.

ORCID

M. Mauer <http://orcid.org/0000-0002-4121-481X>

M. Hide <http://orcid.org/0000-0002-1569-6034>

C. Katelaris <http://orcid.org/0000-0002-4412-1336>

22. Cicardi M, Bergamaschini L, Marasini B, Boccassini G, Tucci A, Agostoni A. Hereditary angioedema: an appraisal of 104 cases. *Am J Med Sci*. 1982;284:2-9.
23. Dinkelacker E. Ueber acutes oedem. In: *Medicinishe Facultat zu Kiel*. Kiel: Liel; 1882:27.
24. Rosen FS, Austen KF. The "neurotic edema" (hereditary angioedema). *N Engl J Med*. 1969;280:1356-1357.
25. Zuraw BL, Christiansen SC. HAE pathophysiology and underlying mechanisms. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;51:216-229.
26. Kaplan AP, Greaves MW. Angioedema. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:373-388.
27. Hedner T, Samuelsson O, Lunde H, Lindholm L, Andren L, Wiholm BE. Angio-oedema in relation to treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors. *BMJ*. 1992;304:941-946.
28. Nussberger J, Cugno M, Amstutz C, Cicardi M, Pellacani A, Agostoni A. Plasma bradykinin in angio-oedema. *Lancet*. 1998;351:1693-1697.
29. Donaldson VH, Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema: absence of serum inhibitor of C' 1-esterase. *Am J Med*. 1963;35:37-44.
30. Rosen FS, Charache P, Pensky J, Donaldson V. Hereditary angioneurotic edema: two genetic variants. *Science*. 1965;148:957-958.
31. Dewald G, Bork K. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;343:1286-1289.
32. Bafunno V, Firinu D, D'Apolito M, et al. Mutation of the angiotensin-converting enzyme 1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;pii: S0091-6749(17) 30921-1.
33. Bork K, Wulff K, Steinmuller-Magin L, et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy*. 2018;73:442-450.
34. Caldwell JR, Ruddy S, Schur PH, Austen KF. Acquired C1 inhibitor deficiency in lymphosarcoma. *Clin Immunol Immunopathol*. 1972;1:39-52.
35. Schreiber AD, Zweiman B, Atkins P, et al. Acquired angioedema with lymphoproliferative disorder: association of C1 inhibitor deficiency with cellular abnormality. *Blood*. 1976;48:567-580.
36. Zanichelli A, Azin GM, Wu MA, et al. Diagnosis, course, and management of angioedema in patients with acquired C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5:1307-1313.
37. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/ WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014;69:868-887.
38. Bygum A. Hereditary angio-oedema in Denmark: a nationwide survey. *Br J Dermatol*. 2009;161:1153-1158.
39. Zanichelli A, Arcoleo F, Barca MP, et al. A nationwide survey of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in Italy. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:11.
40. Germenis AE, Speletas M. Genetics of hereditary angioedema revisited. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;51:170-182.
41. Lopez-Lera A, Garrido S, Roche O, Lopez-Trascasa M. SERPING1 mutations in 59 families with hereditary angioedema. *Mol Immunol*. 2011;49:18-27.
42. Pappalardo E, Cicardi M, Duponchel C, et al. Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1 inhibitor gene of patients with angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106:1147-1154.
43. Donaldson VH, Rosen FS. Action of complement in hereditary angioneurotic edema: the role of C'1-esterase. *J Clin Invest*. 1964;43:2204-2213.
44. Kaplan AP, Joseph K. Complement, kinins, and hereditary angioedema: mechanisms of plasma instability when C1 inhibitor is absent. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;51:207-215.
45. Kaplan AP, Joseph K, Silverberg M. Pathways for bradykinin formation and inflammatory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:195-209.
46. Donaldson VH. Kinin formation in hereditary angioneurotic edema (HANE) plasma. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1973;45:206-209.
47. Whalley ET, Amure YO, Lye RH. Analysis of the mechanism of action of bradykinin on human basilar artery in vitro. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1987;335:433-437.
48. Whalley ET, Nwator IA, Stewart JM, Vavrek RJ. Analysis of the receptors mediating vascular actions of bradykinin. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1987;336:430-433.
49. Jacques L, Couture R, Drapeau G, Regoli D. Capillary permeability induced by intravenous neurokinins. Receptor characterization and mechanism of action. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1989;340:170-179.
50. Fields T, Ghebrehiwet B, Kaplan AP. Kinin formation in hereditary angioedema plasma: evidence against kinin derivation from C2 and in support of "spontaneous" formation of bradykinin. *J Allergy Clin Immunol*. 1983;72:54-60.
51. Maurer M, Bader M, Bas M, et al. New topics in bradykinin research. *Allergy*. 2011;66:1397-1406.
52. Binkley KE, Davis A 3rd. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106:546-550.
53. Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet*. 2000;356:213-217.
54. de Maat S, Bjorkqvist J, Suffritti C, et al. Plasmin is a natural trigger for bradykinin production in patients with hereditary angioedema with factor XII mutations. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:1414-1423.
55. Zuraw BL, Christiansen SC. Pathogenesis and laboratory diagnosis of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc*. 2009;30:487-492.
56. Aabom A, Bygum A, Koch C. Complement factor C4 activation in patients with hereditary angioedema. *Clin Biochem*. 2017;50:816-821.
57. Karim Y, Griffiths H, Deacock S. Normal complement C4 values do not exclude hereditary angioedema. *J Clin Pathol*. 2004;57:213-214.
58. Tarzi MD, Hickey A, F€orster T, Mohammadi M, Longhurst HJ. An evaluation of tests used for the diagnosis and monitoring of C1 inhibitor deficiency: normal serum C4 does not exclude hereditary angioedema. *Clin Exp Immunol*. 2007;149:513-516.
59. Pedrosa M, Phillips-Angles E, Lopez-Lera A, Lopez-Trascasa M, Caballero T. Complement study versus C1NH gene testing for the diagnosis of type I hereditary angioedema in children. *J Clin Immunol*. 2016;36:16-18.
60. Ebo DG, Van Gasse AL, Sabato V, et al. Hereditary angioedema in 2 sisters due to paternal gonadal mosaicism. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;6:277-279.
61. Betschel S, Badiou J, Binkley K, et al. Canadian hereditary angioedema guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014;10:50.
62. Rasmussen ER, de Freitas PV, Bygum A. Urticaria and prodromal symptoms including erythema marginatum in Danish patients with hereditary angioedema. *Acta Derm Venereol*. 2016;96:373-376.
63. Staubach P, Metz M, Chapman-Rothe N, et al. Effect of omalizumab on angioedema in H1 -antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria patients: results from X-ACT, a randomized controlled trial. *Allergy*. 2016;71:1135-1144.
64. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:1270-1277.
65. Peveling-Oberhag A, Reimann H, Weyer V, Goloborodko E, Staubach P. High-concentration liquid prednisolone formula: filling a therapeutic niche in severe acute attacks of urticaria and angioedema. *Skin Pharmacol Physiol*. 2016;29:9-12.
66. Bork K, Wulff K, Witzke G, Hardt J. Treatment for hereditary angioedema with normal C1-INH and specific mutations in the F12 gene (HAE-FXII). *Allergy*. 2017;72:320-324.
67. Bouillet L, Boccon-Gibod I, Ponard D, et al. Bradykinin receptor 2 antagonist (icatibant) for hereditary angioedema type III attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;103:448.
68. Cronin JA, Maples KM. Treatment of an acute attack of type III hereditary angioedema with ecallantide. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;108:61-62.
69. Bouillet L, Boccon-Gibod I, Gompel A, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: clinical characteristics and treatment response with plasma-derived human C1 inhibitor concentrate (Berinert(R)) in a French cohort. *Eur J Dermatol*. 2017;27:155-159.
70. Magerl M, Germenis AE, Maas C, Maurer M. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: update on evaluation and treatment. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37:571-584.

71. Toh S, Reichman ME, Houstoun M, et al. Comparative risk for angioedema associated with the use of drugs that target the renin-angiotensin-aldosterone system. *Arch Intern Med.* 2012;172:1582-1589.
72. Magerl M, Bader M, Gompel A, et al. Bradykinin in health and disease: proceedings of the Bradykinin Symposium 2012, Berlin 23-24 August 2012. *Inflamm Res.* 2014;63:173-178.
73. Bas M, Hoffmann TK, Kojda G. Icatibant in ACE-inhibitor-induced angioedema. *N Engl J Med.* 2015;372:1867-1868.
74. Bas M, Greve J, Stelter K, et al. A randomized trial of icatibant in ACE-inhibitor-induced angioedema. *N Engl J Med.* 2015;372:418-425.
75. Straka BT, Ramirez CE, Byrd JB, et al. Effect of bradykinin receptor antagonism on ACE inhibitor-associated angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140:242-248.
76. Gobert D, Paule R, Ponard D, et al. A nationwide study of acquired C1-inhibitor deficiency in France: Characteristics and treatment responses in 92 patients. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e4363.
77. Bork K. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor activity including hereditary angioedema with coagulation factor XII gene mutations. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2006;26:709-724.
78. Farkas H, Veszeli N, Kajdacs E, Cervenak L, Varga L. "Nuts and bolts" of laboratory evaluation of angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51:140-151.
79. Weiler CR, van Dellen RG. Genetic test indications and interpretations in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:958-972.
80. Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, Ressel N. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. *Arch Intern Med.* 2003;163:1229-1235.
81. Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:692-697.
82. Lumry WR, Li HH, Levy RJ, et al. Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B receptor antagonist icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: the FAST-3 trial. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011;107:529-537.
83. Riedl MA, Bernstein JA, Li H, et al. Recombinant human C1-esterase inhibitor relieves symptoms of hereditary angioedema attacks: phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;112:163-169.
84. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, et al. Icatibant, a new bradykinin receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2010;363:532-541.
85. Cicardi M, Levy RJ, McNeil DL, et al. Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2010;363:523-531.
86. Zuraw BL, Busse PJ, White M, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2010;363:513-522.
87. Craig TJ, Bewtra AK, Bahna SL, et al. C1 esterase inhibitor concentrate in 1085 Hereditary Angioedema attacks—final results of the IMPACT 2 study. *Allergy.* 2011;66:1604-1611.
88. Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:801-808.
89. Craig TJ, Rojavin MA, Machnig T, Keinecke HO, Bernstein JA. Effect of time to treatment on response to C1 esterase inhibitor concentrate for hereditary angioedema attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;111:211-215.
90. Maurer M, Aberer W, Bouillet L, et al. Hereditary angioedema attacks resolve faster and are shorter after early icatibant treatment. *PLoS One.* 2013;8:e53773.
91. Banta E, Horn P, Craig TJ. Response to ecallantide treatment of acute attacks of hereditary angioedema based on time to intervention: results from the EDEMA clinical trials. *Allergy Asthma Proc.* 2011;32:319-324.
92. De Rojas DH, Ibanez E, Longhurst H, et al. Treatment of HAE attacks in the icatibant outcome survey: an analysis of icatibant self-administration versus administration by health care professionals. *Int Arch Allergy Immunol.* 2015;167:21-28.
93. Aygoren-Pursun E, Martinez-Saguer I, Rusicke E, Klingebiel T, Kreuz W. On demand treatment and home therapy of hereditary angioedema in Germany – The Frankfurt experience. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010;6:21.
94. Cicardi M, Craig TJ, Martinez-Saguer I, Hebert J, Longhurst HJ. Review of recent guidelines and consensus statements on hereditary angioedema therapy with focus on self-administration. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;161(Suppl 1):3-9.
95. Muhlberg H, Ettl N, Magerl M. An analysis of the teaching of intravenous self-administration in patients with hereditary angioedema. *Clin Exp Dermatol.* 2016;41:366-371.
96. Zanichelli A, Vacchini R, Badini M, Penna V, Cicardi M. Standard care impact on angioedema because of hereditary C1 inhibitor deficiency: a 21-month prospective study in a cohort of 103 patients. *Allergy.* 2011;66:192-196.
97. Craig TJ, Wasserman RL, Levy RJ, et al. Prospective study of rapid relief provided by C1 esterase inhibitor in emergency treatment of acute laryngeal attacks in hereditary angioedema. *J Clin Immunol.* 2010;30:823-829.
98. Kunschak M, Engl W, Maritsch F, et al. A randomized, controlled trial to study the efficacy and safety of C1 inhibitor concentrate in treating hereditary angioedema. *Transfusion.* 1998;38:540-549.
99. Schulz KH. Hereditary Quincke's edema. New therapeutic ways. *Hautarzt.* 1974;25:12-16.
100. Waytes AT, Rosen FS, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. *N Engl J Med.* 1996;334:1630-1634.
101. Brackertz D, Isler E, Kuipers F. Half-life of C1INH in hereditary angioneurotic oedema (HAE). *Clin Allergy.* 1975;5:89-94.
102. Martinez-Saguer I, Rusicke E, Aygoren-Pursun E, Von Hentig N, Klingebiel T, Kreuz W. Pharmacokinetic analysis of human plasma derived pasteurized C1-inhibitor concentrate in adults and children with hereditary angioedema: a prospective study. *Transfusion.* 2010;50:354-360.
103. Martinez-Saguer I, Cicardi M, Suffritti C, et al. Pharmacokinetics of plasma-derived C1-esterase inhibitor after subcutaneous versus intravenous administration in subjects with mild or moderate hereditary angioedema: the PASSION study. *Transfusion.* 2014;54:1552-1561.
104. Hofstra JJ, Budde IK, Van Twuyver E, et al. Treatment of hereditary angioedema with nanofiltered C1-esterase inhibitor concentrate (Cetor(R)): multi-center phase II and III studies to assess pharmacokinetics, clinical efficacy and safety. *Clin Immunol.* 2012;142:280-290.
105. Bernstein JA, Ritchie B, Levy RJ, et al. Population pharmacokinetics of plasma-derived C1 esterase inhibitor concentrate used to treat acute hereditary angioedema attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;105:149-154.
106. Terpstra FG, Kleijn M, Koenderman AH, et al. Viral safety of C1-inhibitor NF. *Biologicals.* 2007;35:173-181.
107. De Serres J, Groner A, Lindner J. Safety and efficacy of pasteurized C1 inhibitor concentrate (Berinert P) in hereditary angioedema: a review. *Transfus Apher Sci.* 2003;29:247-254.
108. Groner A, Nowak T, Schafer W. Pathogen safety of human C1 esterase inhibitor concentrate. *Transfusion.* 2012;52:2104-2112.
109. van Doorn MB, Burggraaf J, van Dam T, et al. A phase I study of recombinant human C1 inhibitor in asymptomatic patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:876-883.
110. van Veen HA, Koiter J, Vogelezang CJ, et al. Characterization of recombinant human C1 inhibitor secreted in milk of transgenic rabbits. *J Biotechnol.* 2012;162:319-326.
111. Farrell C, Hayes S, Relan A, Amersfoort ES, Pijpstra R, Hack CE. Population pharmacokinetics of recombinant human C1 inhibitor in patients with hereditary angioedema. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;76:897-907.
112. PharmingGroup. Ruconest prescribing information. 2014. <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM405634.pdf>.
113. Riedl M. Recombinant human C1 esterase inhibitor in the management of hereditary angioedema. *Clin Drug Investig.* 2015;35:407-417.
114. Moldovan D, Bernstein JA, Cicardi M. Recombinant replacement therapy for hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Immunotherapy.* 2015;7:739-752.
115. Moldovan D, Reshef A, Fabiani J, et al. Efficacy and safety of recombinant human C1-inhibitor for the treatment of attacks of hereditary angioedema: European open-label extension study. *Clin Exp Allergy.* 2012;42:929-935.
116. Shire. Kalbitor prescribing information. 2015. http://www.shirecontent.com/PI/PDFs/Kalbitor_USA_ENG.pdf. Accessed August 21, 2017.

117. DyaxCorp. Withdrawal of Kalbitor at EMA. 2011.
118. Craig TJ, Li HH, Riedl M, et al. Characterization of anaphylaxis after ecallantide treatment of hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3:206-212.
119. Levy RJ, Lumry WR, McNeil DL, et al. EDEMA4: a phase 3, double-blind study of subcutaneous ecallantide treatment for acute attacks of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;104:523-529.
120. Sheffer AL, Campion M, Levy RJ, Li HH, Horn PT, Pullman WE. Ecallantide (DX-88) for acute hereditary angioedema attacks: integrated analysis of 2 double-blind, phase 3 studies. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:153-159.
121. Rocha ESM, Beraldo WT, Rosenfeld G. Bradykinin, a hypotensive and smooth muscle stimulating factor released from plasma globulin by snake venoms and by trypsin. *Am J Physiol.* 1949;156:261-273.
122. Antonio A, Rocha ESM. Coronary vasodilation produced by bradykinin on isolated mammalian heart. *Circ Res.* 1962;11:910-915.
123. Erikson U. Peripheral arteriography during bradykinin induced vasodilation. *Acta Radiol Diagn (Stockh).* 1965;3:193-201.
124. Bork K, Frank J, Grundt B, Schlattmann P, Nussberger J, Kreuz W. Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor-2 antagonist (Icatibant). *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:1497-1503.
125. Farkas H. Icatibant as acute treatment for hereditary angioedema in adults. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016;9:779-788.
126. Bork K, Hardt J, Staubach-Renz P, Witzke G. Risk of laryngeal edema and facial swellings after tooth extraction in patients with hereditary angioedema with and without prophylaxis with C1 inhibitor concentrate: a retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;112:58-64.
127. Farkas H, Zotter Z, Csuka D, et al. Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor—a long-term survey. *Allergy.* 2012;67:1586-1593.
128. Nanda MK, Singh U, Wilmot J, Bernstein JA. A cross-sectional questionnaire assessing patient and physician use of short-term prophylaxis for hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113:198-203.
129. Bork K, Barnstedt SE. Laryngeal edema and death from asphyxiation after tooth extraction in four patients with hereditary angioedema. *J Am Dent Assoc.* 2003;134:1088-1094.
130. Forrest A, Milne N, Soon A. Hereditary angioedema: death after a dental extraction. *Aust Dent J.* 2017;62:107-110.
131. Frank MM. Hereditary angioedema: short-term prophylaxis for surgery. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33:303-304.
132. Aygoren-Pursun E, Martinez Saguer I, Kreuz W, Klingebiel T, Schwabe D. Risk of angioedema following invasive or surgical procedures in HAE type I and II—the natural history. *Allergy.* 2013;68:1034-1039.
133. Jurado-Palomo J, Munoz-Caro JM, Lopez-Serrano MC, et al. Management of dental-oral procedures in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2013;23:1-6.
134. Farkas H, Gyenyey L, Gidofalvy E, Füst G, Varga L. The efficacy of short-term danazol prophylaxis in hereditary angioedema patients undergoing maxillofacial and dental procedures. *J Oral Maxillofac Surg.* 1999;57:404-408.
135. Magerl M, Frank M, Lumry W, et al. Short-term prophylactic use of C1-inhibitor concentrate in hereditary angioedema: findings from an international patient registry. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;118:110-112.
136. Shire. Cinryze prescribing information. 2017. <https://www.shire.de/-/media/shire/shireglobal/shiregermany/pdf/files/product%20information/fi-cinryze.pdf>.
137. Behring C. Berinert 500/1500 Prescribing Information. 2017. www.berinert.de/documents/64158/69464/Fachinformationen-Berinert-Jan-2015.pdf.
138. Frank MM. Update on preventive therapy (prophylaxis) for hereditary angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2013;33:495-503.
139. Greve J, Strassen U, Gorkczyza M, et al. Prophylaxis in hereditary angioedema (HAE) with C1 inhibitor deficiency. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016;14:266-275.
140. Maurer M, Magerl M. Long-term prophylaxis of hereditary angioedema with androgen derivatives: a critical appraisal and potential alternatives. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011;9:99-107.
141. Bernstein JA, Manning ME, Li H, et al. Escalating doses of C1 esterase inhibitor (CINRYZE) for prophylaxis in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2:77-84.
142. Longhurst H, Cicardi M, Craig T, et al. Prevention of hereditary angioedema attacks with a subcutaneous C1 inhibitor. *N Engl J Med.* 2017;376:1131-1140.
143. Lumry WR, Miller DP, Newcomer S, Fitts D, Dayno J. Quality of life in patients with hereditary angioedema receiving therapy for routine prevention of attacks. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35:371-376.
144. Zuraw BL, Kalfus I. Safety and efficacy of prophylactic nanofiltered C1-inhibitor in hereditary angioedema. *Am J Med.* 2012;125:938.
145. Craig T, Shapiro R, Vegh A, et al. Efficacy and safety of an intravenous C1-inhibitor concentrate for long-term prophylaxis in hereditary angioedema. *Allergy Rhinol (Providence).* 2017;8:13-19.
146. Riedl MA, Grivcheva-Panovska V, Moldovan D, et al. Recombinant human C1 esterase inhibitor for prophylaxis of hereditary angioedema: a phase 2, multicentre, randomised, double-blind, placebocontrolled crossover trial. *Lancet.* 2017;390:1595-1602.
147. Kalaria S, Craig T. Assessment of hereditary angioedema treatment risks. *Allergy Asthma Proc.* 2013;34:519-522.
148. Crowther M, Bauer KA, Kaplan AP. The thrombogenicity of C1 esterase inhibitor (human): review of the evidence. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35:444-453.
149. Riedl MA, Bygum A, Lumry W, et al. Safety and usage of C1-inhibitor in hereditary angioedema: berinert registry data. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4:963-971.
150. Arzteschaft ADD. Schwerwiegende thrombenbildung nach Berinert® HS. *Deutsches Arzteblatt.* 2000;97:A-1016.
151. Farkas H, Kohalmi KV, Veszeli N, Zotter Z, Varnai K, Varga L. Risk of thromboembolism in patients with hereditary angioedema treated with plasma-derived C1-inhibitor. *Allergy Asthma Proc.* 2016;37:164-170.
152. Bork K, Hardt J. Hereditary angioedema: increased number of attacks after frequent treatments with C1 inhibitor concentrate. *Am J Med.* 2009;122:780-783.
153. Blackmore WP. Danazol in the treatment of hereditary angio-neurotic oedema. *J Int Med Res.* 1977;5(Suppl 3):38-43.
154. Agostoni A, Cicardi M, Martignoni GC, Bergamaschini L, Marasini B. Danazol and stanazolol in long-term prophylactic treatment of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 1980;65:75-79.
155. Bork K, Schneiders V. Danazol-induced hepatocellular adenoma in patients with hereditary angio-oedema. *J Hepatol.* 2002;36:707-709.
156. Bork K, Bygum A, Hardt J. Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100:153-161.
157. Farkas H, Czaller I, Csuka D, et al. The effect of long-term danazol prophylaxis on liver function in hereditary angioedema—a longitudinal study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66:419-426.
158. Fust G, Farkas H, Csuka D, Varga L, Bork K. Long-term efficacy of danazol treatment in hereditary angioedema. *Eur J Clin Invest.* 2011;41:256-262.
159. Thoufeeq MH, Ishtiaq J, Abuzakouk M. Danazol-induced hepatocellular carcinoma in a patient with hereditary angioedema. *J Gastrointest Cancer.* 2012;43(Suppl 1):S280-S282.
160. Berkel AE, Bouman DE, Schaafsma MR, Verhoef C, Klaase JM. Hepatocellular carcinoma after danazol treatment for hereditary angio-oedema. *Neth J Med.* 2014;72:380-382.
161. Rahal S, Gilbert M, Ries P, Oziel-Taieb S, Dermeche S, Raoul JL. Hepatocellular carcinoma in a noncirrhotic liver after long-term use of danazol for hereditary angioedema. *Case Rep Oncol.* 2014;7:825-827.
162. Kohalmi KV, Veszeli N, Zotter Z, et al. The effect of long-term danazol treatment on haematological parameters in hereditary angioedema. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11:18.
163. Zuraw BL, Davis DK, Castaldo AJ, Christiansen SC. Tolerability and effectiveness of 17-alpha-alkylated androgen therapy for hereditary angioedema: a re-examination. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4:948-955.
164. Zotter Z, Veszeli N, Csuka D, Varga L, Farkas H. Frequency of the virilising effects of attenuated androgens reported by women with hereditary angioedema. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:205.
165. Brunskill PJ. The effects of fetal exposure to danazol. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992;99:212-215.
166. Wentz AC. Adverse effects of danazol in pregnancy. *Ann Intern Med.* 1982;96:672-673.

167. Hochberg Z, Pacak K, Chrousos GP. Endocrine withdrawal syndromes. *Endocr Rev.* 2003;24:523-538.
168. Wu Y, Chen S, Li T, Liu J, Lan M, Chang Y. Intracranial hypertension associated with danazol withdrawal: a case report. *Acta Neurol Taiwan.* 2007;16:173-176.
169. Farkas H, Harmat G, FÉust G, Varga L, Visy B. Clinical management of hereditary angio-oedema in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002;13:153-161.
170. Sheffer AL, Austen KF, Rosen FS. Tranexamic acid therapy in hereditary angioneurotic edema. *N Engl J Med.* 1972;287:452-454.
171. Blohme G. Treatment of hereditary angioneurotic oedema with tranexamic acid. A random double-blind cross-over study. *Acta Med Scand.* 1972;192:293-298.
172. Bonnekoh H, Ellrich A, Hawro T, Weller K, Maurer M, Magerl M. Hereditary angioedema due to C1-INH deficiency: age of onset and delay in diagnosis in Germany. 2016, Department of Dermatology and Allergy, Allergie-Centrum-Charite, Charite - Universitätsmedizin Berlin, Chariteplatz 1, 10117 Berlin: Global Forum on Hereditary Angioedema, Warsaw, Poland.
173. Bork K, Siedlecki K, Bosch S, Schopf RE, Kreuz W. Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc.* 2000;75:349-354.
174. Martinez-Saguer I, Graff J, Rusicke E, Aygoren-Pursun E, Klingebiel T, Kreuz W. Does early clinical manifestation of hereditary angioedema (HAE) influence the clinical course of the disease? *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2013;131:AB30.
175. Christiansen SC, Davis DK, Castaldo AJ, Zuraw BL. Pediatric hereditary angioedema: onset, diagnostic delay, and disease severity. *Clin Pediatr (Phila).* 2016;55:935-942.
176. Boyle RJ, Nikpour M, Tang ML. Hereditary angio-oedema in children: a management guideline. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005;16:288-294.
177. Caballero T. Angio-oedema due to hereditary C1 inhibitor deficiency in children. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2013;41:45-53.
178. Farkas H. Pediatric hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010;6:18.
179. Martinez-Saguer I, Farkas H. Erythema marginatum as an early symptom of hereditary angioedema: case report of 2 newborns. *Pediatrics.* 2016;137:e20152411.
180. Frank MM, Zuraw B, Banerji A, et al. Management of children with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Pediatrics.* 2016;138:e20160575.
181. Grumach AS, Cecon ME, Rutz R, Fertig A, Kirschfink M. Complement profile in neonates of different gestational ages. *Scand J Immunol.* 2014;79:276-281.
182. Nielsen EW, Johansen HT, Holt J, Mollnes TE. C1 inhibitor and diagnosis of hereditary angioedema in newborns. *Pediatr Res.* 1994;35:184-187.
183. Aabom A, Andersen KE, Fagerberg C, Fisker N, Jakobsen MA, Bygum A. Clinical characteristics and real-life diagnostic approaches in all Danish children with hereditary angioedema. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12:55.
184. Spath PJ, Wuthrich B. Angioedema. A review on the acquired, allergic or non-allergic, and the hereditary forms. *Recent Prog Med.* 1990;81:513-531.
185. Pappalardo E, Caccia S, Suffritti C, Tordai A, Zingale LC, Cicardi M. Mutation screening of C1 inhibitor gene in 108 unrelated families with hereditary angioedema: functional and structural correlates. *Mol Immunol.* 2008;45:3536-3544.
186. Speletas M, Szilagyi A, Psarros F, et al. Hereditary angioedema: molecular and clinical differences among European populations. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:570-573.
187. Pharming. Open-label, phase II, single arm study to evaluate the safety, immunogenicity, pharmacokinetics and efficacy of recombinant human C1 inhibitor for the treatment of acute attacks in pediatric patients with hereditary angioedema, from 2 up to and including 13 years of age. 2017. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01359969>.
188. Shire. A multicenter, open-label, non-randomized study to assess the pharmacokinetics, tolerability, and safety of a single subcutaneous administration of icatibant in children and adolescents with hereditary angioedema. 2017. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01386658>.
189. Kreuz W, Rusicke E, Martinez-Saguer I, Aygoren-Pursun E, Heller C, Klingebiel T. Home therapy with intravenous human C1-inhibitor in children and adolescents with hereditary angioedema. *Transfusion.* 2012;52:100-107.
190. Lumry W, Soteris D, Gower R, et al. Safety and efficacy of C1 esterase inhibitor for acute attacks in children with hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26:674-680.
191. Bowen T. Hereditary angioedema consensus 2010. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010;6:13.
192. Farkas H, Csuka D, Zotter Z, Varga L, FÉust G. Prophylactic therapy in children with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:579-582.
193. Zotter Z, Csuka D, Szabó E, et al. The influence of trigger factors on hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:44.
194. Bouillet L, Longhurst H, Boccon-Gibod I, et al. Disease expression in women with hereditary angioedema. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:484.
195. Saule C, Boccon-Gibod I, Fain O, et al. Benefits of progestin contraception in non-allergic angioedema. *Clin Exp Allergy.* 2013;43:475-482.
196. Czaller I, Visy B, Csuka D, Fust G, Toth F, Farkas H. 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;152:44-49.
197. Martinez-Saguer I, Rusicke E, Aygoren-Pursun E, Heller C, Klingebiel T, Kreuz W. Characterization of acute hereditary angioedema attacks during pregnancy and breast-feeding and their treatment with C1 inhibitor concentrate. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203:131.
198. Gonzalez-Quevedo T, Larco JI, Marcos C, et al. Management of pregnancy and delivery in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2016;26:161-167.
199. Caballero T, Canabal J, Rivero-Paparoni D, Cabanas R. Management of hereditary angioedema in pregnant women: a review. *Int J Womens Health.* 2014;6:839-848.
200. Halbmayr WM, Hopmeier P, Mannhalter C, et al. C1-esterase inhibitor in uncomplicated pregnancy and mild and moderate preeclampsia. *Thromb Haemost.* 1991;65:134-138.
201. Ogston D, Walker J, Campbell DM. C1 inactivator level in pregnancy. *Thromb Res.* 1981;23:453-455.
202. Fox J, Vegh AB, Martinez-Saguer I, et al. Safety of a C1-inhibitor concentrate in pregnant women with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2017;38:216-221.
203. Farkas H, Kohalmi KV, Veszeli N, Toth F, Varga L. First report of icatibant treatment in a pregnant patient with hereditary angioedema. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016;42:1026-1028.
204. Fernando SL, Li J. Hereditary cause of severe recurrent bowel swelling that requires targeted therapy. *Med J Aust.* 2014;200:179.
205. Zanichelli A, Mansi M, Periti G. Icatibant exposure during pregnancy in a patient with hereditary angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015;25:447-449.
206. Galan HL, Reedy MB, Starr J, Knight AB. Fresh frozen plasma prophylaxis for hereditary angioedema during pregnancy. A Case Report. *J Reprod Med.* 1996;41:541-544.
207. Nathani F, Sullivan H, Churchill D. Pregnancy and C1 esterase inhibitor deficiency: a successful outcome. *Arch Gynecol Obstet.* 2006;274:381-384.
208. Caliskaner Z, Ozturk S, Gulec M, Dede M, Erel F, Karaayvaz M. A successful pregnancy and uncomplicated labor with C1INH concentrate prophylaxis in a patient with hereditary angioedema. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2007;35:117-119.
209. Farkas H, Csuka D, Toth F, Koszegi L, Varga L. Successful pregnancy outcome after treatment with C1-inhibitor concentrate in a patient with hereditary angioedema and a history of four miscarriages. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;165:366-367.
210. Gorman PJ. Hereditary angioedema and pregnancy: a successful outcome using C1 esterase inhibitor concentrate. *Can Fam Physician.* 2008;54:365-366.
211. Bouillet L, Lehmann A, Gompel A, Boccon-Gibod I, Launay D, Fain O. Hereditary angioedema treatments: recommendations from the French national center for angioedema (Bordeaux consensus 2014). *Presse Med.* 2015;44:526-532.
212. Gilad O, Merlob P, Stahl B, Klinger G. Outcome following tranexamic acid exposure during breastfeeding. *Breastfeed Med.* 2014;9:407-410.
213. Banerji A, Busse P, Christiansen SC, et al. Current state of hereditary angioedema management: a patient survey. *Allergy Asthma Proc.* 2015;36:213-217.
214. Boccon-Gibod I. Hereditary angioedema: treatment and educational therapeutic program. *Presse Med.* 2015;44:78-88.

215. Nasr IH, Manson AL, Al Wahshi HA, Longhurst HJ. Optimizing hereditary angioedema management through tailored treatment approaches. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12:19-31.
216. Banerji A, Bas M, Bernstein JA, et al. Expert perspectives on hereditary angioedema: key areas for advancements in care across the patient journey. *Allergy Rhinol (Providence)*. 2016;7:172-181.
217. Bernstein JA, Riedl M, Zacek L, Shapiro RS. Facilitating home-based treatment of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc*. 2015;36:92-99.
218. Bygum A. Hereditary angioedema - consequences of a new treatment paradigm in Denmark. *Acta Derm Venereol*. 2014;94:436-441.
219. Li HH. Self-administered C1 esterase inhibitor concentrates for the management of hereditary angioedema: usability and patient acceptance. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:1727-1737.
220. Tourangeau LM, Castaldo AJ, Davis DK, Koziol J, Christiansen SC, Zuraw BL. Safety and efficacy of physician-supervised self-managed c1 inhibitor replacement therapy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;157:417-424.
221. Tuong LA, Olivieri K, Craig TJ. Barriers to self-administered therapy for hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc*. 2014;35:250-254.
222. Wilson DA, Bork K, Shea EP, Rentz AM, Blaustein MB, Pullman WE. Economic costs associated with acute attacks and long-term management of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;104:314-320.
223. Zilberberg MD, Jacobsen T, Tillotson G. The burden of hospitalizations and emergency department visits with hereditary angioedema and angioedema in the United States, 2007. *Allergy Asthma Proc*. 2010;31:511-519.
224. Abdel-Karim O, Dizdarevic A, Bygum A. Hereditary angioedema: children should be considered for training in self-administration. *Pediatr Dermatol*. 2014;31:e132-e135.
225. Visy B, Fust G, Bygum A, et al. Helicobacter pylori infection as a triggering factor of attacks in patients with hereditary angioedema. *Helicobacter*. 2007;12:251-257.
226. Caballero T, Maurer M, Longhurst HJ, et al. Triggers and prodromal symptoms of angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016;26:383-386.
227. Zotter Z, Veszeli N, Kohalmi KV, et al. Bacteriuria increases the risk of edematous attacks in hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency. *Allergy*. 2016;71:1791-1793.
228. Riedl MA. Creating a comprehensive treatment plan for hereditary angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2013;33:471-485.
229. Zuraw BL, Banerji A, Bernstein JA, et al. US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board 2013 recommendations for the management of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1:458-467.

Як цитувати цю статтю: Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2017 revision and update. *Allergy*. 2018;00:1–22.
<https://doi.org/10.1111/all.13384>