**Оригинална статија**

**Препораки од 2013 година на Медицинскиот советодавен одбор на Здружението за хередитарен ангиоедем на САД за Управување со хередитарниот ангиоедем што е резултат на недостаток на C1 инхибитор**

**Д-р Брус Л. Зуровa-b, Д-р Алина Банерџи,c Д-р Џонатан А. Бернштајнd, Д-р Пола Џ. Бас, Д-р Сандра К. Кристијансенa,f Д-р Марк Дејвис-Лортонg, Д-р Мајкл М. Франкh, Д-р Хенри Х. Ли,i Д-р Вилијам Р Ламри,j и Д-р Марк Ридлk** *La Jolla Сан Диего и Лос Анџелес, Калифорнија; Бостон, Масачусетс, Синсинати, Охајо; Њујорк и Минеола, Њујорк; Дурхам, Северна Каролина; Д-р Чеви Чејс и Далас, Тексас*

|  |
| --- |
| ***Што се знае веќе за оваа тема?*** Третманот на хередитарниот ангиоедем (ХАЕ) претрпе драматични промени бидејќи станаа достапни понови лекови и управувањето стана покомплексно.  ***На кој начин оваа статија го збогатува нашето знаење?*** Со оваа статија се нудат препораки за третман и управување со ХАЕ при недостаток на Ц1 инхибитор во САД, при што се покрива развојот на севкупен план за управување, третман на напади на ангиоедем, профилактички третмани и следење пациенти.  ***На кој начин со оваа студија се влијае врз тековните инструкции за управување?***Врз основа на критериумите развиени во оваа статија, докторите ќе нудат оптимизирано водење на ХАЕ пациентите преку употреба на сите лекови и пристапи достапни за третман на ХАЕ. |

ИСТОРИЈА: Третманот на хередитарниот ангиоедем (ХАЕ) претрпе драматични промени со оглед на тоа што последните години пристигнаа понови лекови. Оптималната грижа за овие пациенти подразбира сеопфатен план на водење на пациентите. Иако неколку трудови во кои се постигна консензус беа објавени во врска со дијагнозата и третманот на ХАЕ, не се развија начела за сеопфатен план на управување.

*Употребени кратенки*

*BID – Двапати на ден*

*C1INH- Ц1 инхибитор*

*АХЛ на САД – Администрација за храна и лекови на САД*

*ХАЕ – Хередитарен ангиоедем*

*ХАЕА – Здружениние за хередитарен ангиоедем*

*МСО – Медицински советодавен одбор*

*n/a – Не е достапно*

*TID – Трипати на ден*

**ЦЕЛ:** Развој на најнови препораки за третман и управување со ХАЕ, што е резултат на недостаток на Ц1 инхибитор (C1INH) во Соединетите Американски Држави.

МЕТОДИ: Членовите на Здружението за хередитарен ангиоедем на САД почнаа да ја прегледуваат литературата во врска со третманот на ХАЕ. Се развија прелиминарни препораки врз основа на прегледот на литературата, дискусиите при состаноците лице-в-лице и пречистувањата на серија нацрти. Конечните препораки го рефлектираат едногласниот консензус на Медицинскиот советодавен одбор и на раководството на Здружението за хередитарен ангиоедем на САД.

РЕЗУЛТАТИ: Се обезбедија препораки во врска со сеопфатен план за грижа за ХАЕ, вклучувајќи го следното: развој на севкупен план за управување со ХАЕ, третман на нападите од ангиоедем, профилактички третман и следење пациенти.

ЗАКЛУЧОК: Со сеопфатен индивидуализиран план за управување развиен меѓу експертот доктор за ХАЕ и пациентот, во соработка со локалните медицински служби и ургентни оддели може да им се овозможи на пациентите да водат нормален живот. Image result for copyright 2013 Американската Академија за алергија, астма и имунологија (J Allergy Clin Immunology: In Practice 2013;1:458-67)

***Клучни зборови:*** *Хередитарен ангиоедем: Ц1 инхибитор; Брадикинин; Управување; Третман според потребата; Профилактички третман*

Хередитарниот ангиоедем (ХАЕ) е ретка автосоматски доминантна билест, што се карактеризира со епизоди од непредвидливи отоци. Два типа на ХАЕ се поврзани со недостатокот на циркулирачки нивоа на Ц1 инхибитор (C1INH): ХАЕ тип I се карактеризира со недоволни нивоа на протеинот C1INH, додека ХАЕ тип II се карактеризира со нефункционален C1INH, што резултира во нормални нивоа на протеинот C1INH, но намалена функционална активност на истиот.[[1]](#endnote-1) [[2]](#endnote-2) И двата типа на ХАЕ, I и II се предизвикани од мутации во генот што го енкодира C1INH (*SERPING).[[3]](#endnote-3)* Проценетата преваленца од типот I и типот II на ХАЕ е 1 на 50.000, што упатува на тоа дека во САД има околу 6000 лица погодени од оваа болест. Третата форма на ХАЕ со нормален C1INH беше опишана во 2 000 година. [[4]](#endnote-4) [[5]](#endnote-5) Не е позната превалентноста на ХАЕ со нормален C1INH.

Нападите на ангиоедем честопати се исклучително сериозни и може да се поврзат со значителн висока стапка на морбидитет и морталитет. [[6]](#endnote-6) [[7]](#endnote-7) Како резултат на оваа варијабилност, од клучна важност е докторите и пациентите да работат заедно за да креираат индивидуализирани планови за третман со што се оптимизира грижата за секој пациент. Во текот на изминатите 5 години многу нови лекови беа одобрени во САД за третман на ХАЕ. [[8]](#endnote-8) [[9]](#endnote-9) [[10]](#endnote-10) [[11]](#endnote-11) Лековите што се достапни за третман на ХАЕ имаат различни начини на дејство, методи на администрација, и профили од типот ризик / корист. Комплексноста на достапни опции за третман во комбинација со потенцијалниот морбидитет и морталитет на ХАЕ ја наметнуваат потребата докторот да развие план заснован на докази со што ќе се рефлектира соодветен стандард на медицинска помош. За да се решат овие проблеми, Медицинскиот советодавен одбор (МСО) на Здружението за хередитарен ангиоедем на САД (ХАЕА) разви пакет препораки за оптимизирано управување со пациентите со ХАЕ како резултат на недостаток на C1INH.

Потребно е да се постави точна дијагноза за ХАЕ како резултат на недостатокот на C1INH пред да станат релевантни опциите за третман. Не е за изненадување фактот дека бројот на смртни случаи поради ХАЕ е далеку повисок кај пациентите кај кои не е поставена точна дијагноза отколку кај оние кај кои е поставена.[[12]](#endnote-12) Иако во оваа статија не е опфатена дијагностиката на ХАЕ, сепак тоа се разгледа во неодамнешни статии. 3 [[13]](#endnote-13) [[14]](#endnote-14) Беа објавени неколку меѓународни трудови во кои има консензус. 13 14 [[15]](#endnote-15) [[16]](#endnote-16) [[17]](#endnote-17) Дијагнозата и третманот на ХАЕ со нормални вредности на C1INH (понекогаш наречен ХАЕ тип III) е област која не е многу испитана. Неодамна се разви и објави посебен пакет инструкции и препораки за ХАЕ со нормални вредности на C1INH. [[18]](#endnote-18) Препораките презентирани овде се однесуваат само на ХАЕ што е резултат на недостатокот на C1INH и ќе го одразат актуелниот модерен третман на ХАЕ како резултат на недостатокот на C1INH во Соединетите Американски Држави.

**Методи**

ХАЕА и МСО се состојат од десет доктори кои работат на клиника, при што секој од нив третира голем број пациенти со ХАЕ. Во 2011 година, МСО започна да работи на дефинирање на препораките за третман на ХАЕ. Првичниот нацрт на овие препораки беше постиран на веб сајтот на ХАЕА на САД. Препораките се поделени во 4 делови (1) План за управување, (2) Третман на нападите со ангиоедем, (3) Профилактички третман и (4) Следење пациенти. За да се обезбеди препораките да се засноваат врз најдобрите достапни податоци, се анализираа трудови за да се идентификуваат објавените статии за третман на ХАЕ или консензус и/или инструкции и/или препораки за третман на ХАЕ. Во 2013 година ХАЕА на САД заседаваше со состанок во кои беа вклучени членови на МСО за ХАЕ, како и со неколку претставници на пациенти за да се прегледа првичниот нацрт препораки, коментари на првичниот нацрт и трудовите. Пред состанокот, се прегледаа нацрти на сите овие делови и релевантните трудови од страна на членовите на МСО, кои ја водеа дискусијата за тој дел од состанокот. Препораките го одразуваат едногласниот консензус на МСО и на раководството на ХАЕА на САД.

**Препораки за управување со ХАЕ**

**Дел 1. План за управување со ХАЕ.** Општите цели на третманот на ХАЕ се состојат во тоа да се намали морбидитет и морталитетот и да се врати нормалниот квалитет на животот на пациентот. За да се постигнат овие цели, мора да се развие и имплементира индивидуализиран сеопфатен план за управување. МСО на ХАЕ на САД ги препорачува следните компоненти на планот за третман за секој пациент.

* 1. ***Доктор експерт***. Поради комплексноста

и варијабилноста на ХАЕ и третманот, топло се препорачува секој пациент со ХАЕ да го следи доктор кој (1) ја познава состојбата, (2) искусен е за следење пациенти со ХАЕ и (3) кој е запознаен со сите опции за третман на ХАЕ. Овие доктори експерти треба да работат со нивните пациенти за да обезбедат дефиниран и индивидуализиран план за управување со ХАЕ и исто така треба активно да ја координираат грижата на пациентите со другите здравствени служби.16 Докторот координатор треба да работи со пациентот и со неговото или нејзиното семејство, со неговите или нејзините служби од примарното здравство и одделот за брза помош или болницата во локалната заедница за да обезбеди јасно да се пренесат компонентите од планот за третман. МСО на ХАЕА на САД исто така препорачува експертот доктор координатор да го следи пациентот на редовни посети на периодична основа за да ја следи ефикасноста од третманот и несаканите ефекти. Редовните посети со докторот експерт треба да се одвиваат најмалку еднаш годишно или почесто, во зависност од клиничкиот тек (Види Дел 4. Следење пациент).

* 1. ***Едукација на пациенти.***

Пациентите и семејствата погодени од ХАЕ имаат корист од тоа да се информирани за состојбата во периодот кога е поставена дијагнозата. При утврдување на дијагноза, треба да се тестираат за ХАЕ сите непосредни членови на семејството, со оглед на демонстрираниот ризик од морталитет поврзан со недијагностициран ХАЕ12 и фактот дека кај некои пациенти ХАЕ може да се манифестира релативно доцна во животот. Тестирањето кај мали деца честопати се одложува додека не наполнат најмалку една година, кога нивоата на комплементот стигнуваат до нивоата нормални кај возрасно лице. Пациентите треба да знаат што може да предизвика ХАЕ, генетиката и моделот на наследност на болеста, потенцијалната корист од семејно тестирање, вообичаените манифестации на напад, потенцијалните ризици и компликации од нападите, можни предизвикувачи на напади и постојните опции за третман. 13 Бидејќи за пациентите може да е тешко брзо да ги апсорбираат информациите, едукацијата треба да се насочува на ниво кое пациентите ќе може да го разберат и се препорачуваат трајни едукативни материјали. Топло се препорачува употреба на печатени прирачници, видеа или медиуми, или онлајн едукативни модули, кои пациентот може да ги гледа дома (Види Табела Е1 од оваа статија во Онлајн архивата на [www.jaci-inpractice.org](http://www.jaci-inpractice.org)). За информациите треба да се дискутира и да се прегледуваат за време на редовните посети за следење на пациентот. Како дополнение на едукацијата за ХАЕ, важно е пациентите да се информираат како да се снаоѓаат низ здравствениот систем. Со оглед на реткоста на оваа состојба, пациентите треба да се подготвуваат тактично да ги информираат здравствените работници кои не се запознаени со ХАЕ за единствените карактеристики и побарувања за третман на ХАЕ.

* 1. *Опции за третман.* Терапевтските

пристапи за ХАЕ вбројуваат и *третмани според потреба* што се даваат при напад на симптоми за да се смират нападите на ангиоедем, како и *профилактички третман* што се администрира во редовни интервали за да се спречи или минимизира бројот на нападите и нивната сериозност. На сите пациенти им е потребен целосно достапен *третман според потреба* за да се прекинат непредвидливите епизоди со ангиоедем. 16 17 18 [[19]](#endnote-19) [[20]](#endnote-20)  За некои пациенти доволен е само *третман според потреба*; а за други пак *профилактичкиот третман* е индициран како третман од прв ред заедно со *третман според потреба* за нападите кои се случуваат и покрај дадената профилакса; а кај трети пациенти, *профилактичкиот третман* може да се додаде на веќе постојниот *третман според потреба* кога е неопходно да се одржи прифатлив квалитет на живот. 3, 20 Поради драматичната интра- и интериндивидуална клиничка варијабилност на ХАЕ, оптималните стратегии за третман за пациент со ХАЕ треба да се индивидуализирани врз основа на фактори и преференци кои се специфични за пациентот. Факторите како возраста, други состојби кои може да предизвикаат морбидитет, пристап до медицинските капацитети на ургентен центар и минатото искуство на пациентот мора да се земат предвид кога се разгледува изборот на третмани. Исто така треба да се препознае дека сериозноста на ХАЕ може да се зголеми или намали, па докторот треба на периоди да ги прегледува и по можност да го усовршува планот за третман врз основа на клиничкиот тек и динамичките фактори на пациентот (односно, бременост, живот на село наспроти живот во град, итн.).

*1.4 Координација на негата.* Пациентите со ХАЕ честопати доаѓаат во ситуација да им е потребна интервенција од доктор кој не е докторот експерт за ХАЕ. Бидејќи е можно тие ситуации да се итни, експертот доктор за ХАЕ треба однапред да разговара за тоа со пациентот и да му помогне што е можно подобро да ја предвиди таа потреба. Докторот експерт треба да ги информира здравствените работници за деталите од планот за третирање на ХАЕ, доколку пациентот има напад за кој е потребна помош. Ова подразбира дека локалниот примарен доктор треба да е информиран за ХАЕ. Кога е можно, за пациентот и за можниот третман треба да се информира и локалниот ургентен центар. Локалните здравствени служби исто така треба да знаат како да исконтактираат со докторот експерт доколку им се потребни дополнителни препораки. Сите пациенти со ХАЕ треба да носат со себе идентификација којашто ќе ги алармира здравствените работници за ХАЕ, а во тоа е вклучен и контакт телефонт од докторот експерт. Тоа може да се направи преку користење на медицинска алка за идентификација, писма и/или у-ес-бе. Како дополнение на ова, се советува означување со знаменце на електронското медицинско досие на пациентот за да се нагласи дека истиот страда од ретка и потенцијално смртоносна болест. Топло се препорачува на сите пациенти со ХАЕ да им се даде картичка во која се нудат инструкции за третман при напад кои се специфични за пациентот.

* 1. *Логистика на третманот.* Докторот

експерт треба да обезбеди секој пациент со ХАЕ да има изготвено специфични детални планови за да се третира секој напад што може да се појави. Во ова е вклучено претходно снабдување на специфични лекови за ХАЕ одобрени од Администрацијата за храна и лекови за секој пациент кој страда од оваа болест. Пациентите треба да ги знаат лековите што ќе ги користат за да третираат напад, каде и како се складира лекот, кога ќе го употребат, кој ќе го администрира истиот (дали пациентот ќе си го администрира сам или ќе му го администрира здравствен работник), каде ќе се администрира лекот (дома или во здравствен дом) и како ќе се следи дали треба да се бара дополнителна помош или дополнително дозирање на лекот. Во плановите за третман треба да се вклучуваат ситуации во случај првичниот третман да не успее или ако пациентот доживее акутни негативни ефекти од терапијата. Со оглед на непредвидливоста на ХАЕ нападите, пациентите треба исто така да го разберат процесот во рамки на кој залихата на нивните лекови се обновува за соодветно да се подготват за следниот напад. Пациентите мора да имаат планови кои ќе овозможат третманот ефикасно и сигурно да се спроведе без оглед дали се дома, на училиште, на работа или ако патуваат.

**Втор дел. Третман на ангиоедем нападите.** Целта на акутниот третман на ХАЕ е да се минимизира морбидитетот и да се спречи морталитетот од ангиоедема напад. Третманот на *нападите според потреба* (односно кога и да се случат) е основeн за постигнување на оваа цел. [[21]](#endnote-21) Достапни се многубројни специфични и ефективни лекови за *третман според потреба* на ангиоедем напади (Табела I).8-11 МСО на ХАЕА на САД ги изготви следните препораки за *третман според потреба* на ангиоедем нападите.

***2.1. Достапнот на третман според потреба.***Сите пациенти со ХАЕ како резултат на недостатокот на C1INH треба да имаат пристап до најмалку две стандардни дози од *лековите според потреба* за акутни ХАЕ напади. Бидејќи сите пациенти не реагираат исто на секој лек, одговорност на докторот експерт кој е координатор е да работи со секој пациент за да дефинира оптимален лек за тој одреден пациент. Во случаи кога е препишан повеќе од еден лек што се дава според потреба, оправдувањето зошто се користи повеќе од еден лек треба да е експлицитно и разбирливо за пациентот. Докторот треба редовно да ја следи фреквенцијата и ефикасноста на третманите кои се според побарувањата и треба да се остварат редовни посети, а нивната зачестеност ќе зависи од текот на лечењето на пациентот.

**ТАБЕЛА I.** Лекови за *терапија по потреба* за третирање на ХАЕ

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Генеричко име**  **(трговско име, компанија)** | **Статус на одобрување на АХЛ** | **Дозирање** | **Механизам** | **Ефикасност** | **Складирање** | **Предвидени потенцијални негативни ефекти** |
| Понови |  |  |  |  |  |  |
| C1INH добиен од плазма (Беринерт, „ЦСЛ Беринг“, Кралот на Прусија, Пенсилванија) | Одобрен за акутни напади кај возрасни и адолесценти | 20 U/kg интравенски | Го инхибира каликреинот на плазмата, фактори на коагулација XIIа и XIa, C1s, C1r, MASP-1, MASP-2 и плазмин | +++ | Се складира меѓу 2оC и 250C, стабилно до 30 месеци | Ретко: ризик од анафилакса; теоретски: пренос на инфективни причинители |
| C1INH добиен од плазма (Цинриз; „Вирофарма“, Екстон, Пенсилванија) | Не е одобрен од АХЛ за *третман според потреба* | 1000 U  интравенски | (Исто како погоре) | +++ | Се складира меѓу 2оC и 250C | Ретко: ризик од анафилакса или тромбоза; теоретски: пренос на инфективни причинители |
| Рекомбинантен човечки C1INH (руцин, руконест, „Сантарус“, Сан Диего, Калифорнија) | Не е одобрен од АХЛ за *третман според потреба* | 50 U/kg интравенски | (Исто како погоре) | +++ | Се складира меѓу 2оC и 250C, стабилно до 4 години | Ретко: ризик од анафилакса |
| Екалантид  (Калбитор, „Дајакс“, Бирлингтон, Масачусетс) | Одобрен за акутни напади кај пациентите > 16 години | 30mg  супкутано | Го инхибира каликреинот од плазмата | +++ | Се складира меѓу 2оC и 80C, стабилен до 36 месеци | Вообичаено: продолжено PTT  Невообичаено: ризик од анафилакса (мора да се администрира од страна на здравствено лице) |
| Икатибант (Фиразир, „Шајр“, Лексингтон, Масачусетс) | Одобрен за акутни напади кај пациентите> 18 години | 30mg супкутано | Брадикинин B2 рецептор антагонист | +++ | Се складира меѓу 2оC и 250C, стабилен до 2 години | Вообичаено: неудобност на местото на убод од инјекцијата, теоретски: влошување на тековниот исхемски напад |
| Постари |  |  |  |  |  |  |
| Свежо смрзната плазма | Не е одобрено од АХЛ за *третман според потреба* | 2 единици | Го инхибира каликреинот на плазмата, фактори на коагулација XIIа и XIa, C1s, C1r, MASP-1, MASP-2 и плазмин | ++ | n/a | Ретко: ризик од анафилакса; можно: пренесување на инфективни причинители; ненадејно влошување на нападот |

++ умерена ефикасност; +++ одлична ефикасност; MASP, манозно-асоцирана серин протеаза; n/a не е достапно; PTT; парцијално тромбопластинско време.

*2.2 Постоен план за управување.* Како што е спомнато погоре (Дел 1. План за управување со ХАЕ), пациентите треба да имаат план за управување со подготвена пристап до нивните здравствени служби при акутен напад. Во планот за управување треба да се

вклучени имињата на лековите и методите на администрација. Поголем дел од ХАЕ нападите може да се третираат надвор од медицинска установа. Третманот може да се изврши преку само-администрација, од страна на обучен член на семејството, или здравствен работник во рамки на службата домашна нега. Не може сите пациенти да се третираат надвор од медицинска установа. За сите пациенти се препорачува да се уреди постојан електронски пристап до медицинска установа или здравствена служба, дури и за оние кои се третираат надвор од медицинската установа.

***2.3 Ран третман.*** *Третманот на напади според побарување* е поефективен кога ќе се администрира во раниот стадиум на нападот.21 Пациентите треба да се советуваат да се третираат што е можно побрзо, веднаш штом нападот јасно ќе се препознае. Во случаи кога пациентот може сигурно да предвиди напад (т.е. erythema marginatum), може да се договори логистичкиот дел поврзан со нападот[[22]](#endnote-22); меѓутоа, третманот треба да се примени само кога пациентот ќе идентификува дека нападот почнал. Пациентите кои сами си администрираат лек треба да побараат медицинска помош ако карактеристиките на нивниот напад се необични, нивната реакција на самоадминистрирање е несоодветна или ако добијат напад на дишните патишта.

***2.4. Локација на нападот.*** Одлуките околу тоа кои напади да се третираат со лекови кои се даваат според потреба треба да се засноваат на целите за минимизирање на морбидитетот, спречување на морталитетот и подобрување на квалитетот на живот, наместо само произволна дистинкција врз основа на локацијата. Сите напади, без оглед на локацијата, треба да се разгледаат за третман веднаш при препознавањето. Постои убедлив консензус дека сите абдоминални, фацијални, орални напади, како и нападите на горниот респираторен тракт треба да се третираат што е можно поскоро. Нападите на екстремитетите честопати го ограничуваат движењето, па ран третман при такви напади може да ја спречи дисфункцијата.16-22, [[23]](#endnote-23) Одлуката дали е потребно да се третира напад на екстремитет може да се препушти на проценката на пациентот дали локацијата на отокот може да резултира во попреченост.

***2.5. Ларингијални напади***. Постои значителен ризик од морталитет поврзан со ларингијалните напади и потребно е да се посвети соодветно внимание при решавањето на истите.12 Пациентите кои доживуваат симптоми на ларинксот, јазикот или грлото треба да бараат медицинска помош што е можно поскоро, дури и по првата самоадминистрација.

***2.6 Проценката на ефикасноста на третманот според побарувањето.*** Со пациентите треба да се разговара за реалистичните очекувања околу ефикасноста на третманот. Третманите според побарувањата добро функционираат за да се спречи напад на оток од понатамошно напредување; меѓутоа, треба да помине време за да се повлече отокот. Поради тоа третирање на нападите во ран стадиум резултира во подобра контрола на симптомите. По започнувањето на третманот, ефектот од истиот може да се осети по 30 до 60 минути. Во целина, не е задолжителна втора доза од *третманот според потребите* освен ако нападот не започне да се влошува.

**ТАБЕЛА II.** Лекови за *профилактичен третман* на ХАЕ

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Генеричко име**  **(трговско име, компанија)** | **Индикации на АХЛ** | **Вообичаено дозирање за возрасни\*** | **Механизам** | **Предвидени потенцијални негативни ефекти** |
| Понови |  |  |  |  |
| C1INH добиен од плазма (Цинриз, „Вирофарма“) | Одобрен за профилакса кај возрасни и адолесценти | 1000 U интравенски  Двапати неделно | Го инхибира каликреинот на плазмата, фактори на коагулација XIIа и XIa, C1s, C1r, MASP-1, MASP-2 и плазмин | Ретко: ризик од анафилакса или тромбоза; теоретски, пренос на инфективни причинители |
| Постари |  |  |  |  |
| Даназол (Данакрејн, „Санофи-Синтелабо“, Њујорк) | Одобрен за профилакса кај возрасни | 200mg/d или помалку | 17-⍺-алкалирани андрогени, непознат механизам на дејство | Вообичаено: дебелеење, вирилизација, акни, променето либидо, болки во мускулите и грчеви, главоболки, депресија, замор, лошење, запек, менструални аномалии, зголемување на ензимите на џигерот, хипертензија и промени во липидниот профил; невообичаено: намалена стапка на растење кај децата, маскулинизација на женски фетус, холестатска жолтица, пелиозис хепатис и хепатоцелуларен аденом |
| Станозолол (Винстрол) | Одобрен за профилакса | 2mg/d или помалку | (Исто како погоре) |  |
| Оксандралон (Оксандрин, Савиент, Бриџвотр, Њу Џерзи) | Не е одобрено од АХЛ | 10mg/d или помалку | (Исто како погоре) |  |
| Метил тестостерон  (Андроид, Валеант, Бриџвотр, Њу Џерзи | Не е одобрено од АХЛ | 10mg/d или помалку | (Исто како погоре) |  |
| Епсилон аминокапронска киселина (Амикар, ксанодин, Њупорт, Кентаки) | Не е одобрено од АХЛ | 1-2g TID | Антифибриолитици, непознат механизам на дејство за ХАЕ | Вообичаено: лошење, вертиго, дијареа, постурална хипотензија, замор, грчеви во мускулите, повреди на мускулите; невообичаено: тромбоза, напади |
| Трансегземска киселина (Листеда, Феринг, Парсипани, Њу Џерзи) | Не е одобрено од АХЛ | 1g BID | (Исто како погоре) |  |

BID, Двапати на ден; MASP, манозно-асоцирана серин протеаза; *TID, трипати на ден.*

*\*Овие се просечни дози кои мора да се индивидуализираат.*

**Трет дел. Профилактички третман.** Како дополнение на третирањето на акутните напади на ангиоедем, на пациентите со ХАЕ може да им е потребен профилактички третман. Целта на профилактичкиот третман е да се намали веројатноста од оток кај пациент кој или е во стресна ситуација или треба да подлежи на процедура што може да го предизвика нападот (краткотрајна профилакса) или да го намали бројот и сериозноста на ангиоедемските напади (долготрајна профилакса). Лековите кои се употребуваат за профилакса при ХАЕ се прикажани на Табела II.10, [[24]](#endnote-24) [[25]](#endnote-25) [[26]](#endnote-26) [[27]](#endnote-27) [[28]](#endnote-28) Со оглед на тоа што постојат значителни разлики во начинот на администрација, профилите на негативни ефекти и цената на лековите што се користат за профилакса, при изборот на најсоодветна терапија треба да се земат предвид желбите на пациентот. Медицинскиот советодавен одбор на ХАЕА ги дава следните препораки во врска со профилактичкиот третман.

*3.1. Потреба од краткотрајна профилакса.* Стресот и траумата се добро познати провокатори на ангиоедемските напади.7 Стоматолошките зафати особено се поврзуваат со оток во оралната шуплина, што може да се развие и да предизвика опструкција на дишните патишта. Краткотрајната профилакса може да биде индицирана пред медицински, хируршки или стоматолошки зафати; меѓутоа, релативно малку се знае за ризикот од оток по овие процедури. При една голема ретроспективна студија се утврди дека ризикот од оток по вадење заб е 19,9%. Ризикот од оток беше 21.5% кај пациентите кои не добиле никаква профилакса и падна на 16% и 7.5% кај пациентите кои добиле 500 или 1000 единици од C1INH 1 час пред вадењето заб.[[29]](#endnote-29) Степенот на локалната траума може да влијае врз одлуката за тоа дали пациентот да се третира профилактички. C1INH што се дава за краткотрајна профилакса треба да се администрира 1-12 часа пред стресната ситуација. Анаболитичките андрогени што се користат за краткотрајна профилакса треба да се започнат 7-10 дена пред стресната ситуација. Од клучна важност е достапност до ефективна *терапија според потреба*, без оглед на тоа дали ќе се даде или нема да се даде краткотрајна профилакса.

*3.2. Потреба од долготрајна профилакса.* Одлуката за тоа кога да се користи долготраен профилактички третман не може да се донесе врз основа на строги критериуми, но треба да ги одразува потребите на секој пациент посебно. При донесувањето одлуки околу тоа кои пациенти треба да се разгледаат за долготрајна профилакса треба да се земе предвид зачестеноста на нападите, сериозноста на нападите, коморбидни состојби, пристап до ургентен третман и искуството и желбите на пациентите. Со оглед на тоа што со текот на времето може да се смени сериозноста на болеста, треба периодично да се разгледува потребата да се започне или продолжи долготрајна профилакса и истата да се дискутира со пациентот.

*3.3 Дозирање.* Неможно е *a priori* да се предвиди оптималната доза на лек за долготрајна профилакса. Понатаму, оптималната доза не се предвидува од нивоата на C4 или C1INH, но мора клинички да се одреди. Лековите за профилакса треба да се дозираат до најниската ефективна доза што ја контролира активноста на болеста и го задржува нормалниот квалитет на живот.

***3.4. Посебно внимание при употребата на андрогени.*** Иако анаболичните андрогени (17-⍺-алкалирани андрогени) многу години успешно се користат за профилакса, може да предизвикаат негативни ефекти поврзани со дозата кои може да се мошне сериозни. Важно е да се избегне употребата на анаболични андрогени за долготрајна профилакса кај пациенти под 16 години или кај бремени жени или доилки. Употребата на анаболичните андрогени треба исто така да се избегнува кога пациентот не ги толерира или кај пациенти кои имаат негативни ефекти поврзани со лекот. Сите пациенти кои примаат атенуирани андрогени треба внимателно да се следат поради потенцијални негативни ефекти што се поврзани со лекот. Ставот на Медицинскиот советодавен одбор на ХАЕА е дека овие лекови не треба да се користат кај пациенти кои претпочитаат друга терапија, а неуспехот на андрогената терапија да не се користи како предуслов за употреба на профилактички C1INH концентрат.

*3.5 На што да се внимава при употреба на концентратите на C1INH.* Се покажа дека концентратот на C1INH што се добива од плазма е безбеден и ефикасен за профилактички третман на ХАЕ; меѓутоа, постојана интравенска администрација може да резултира во губење на достапните вени, освен ако не се води голема грижа за да се зачуваат истите. Во некои случаи се поставија портови за да се овозможи полесен интравенозен пристап.

Сепак, таквите портови претставуваат сериозен ризик од тромбоза и инфекција.[[30]](#endnote-30) Иако, со внимателна техника на изведување може да се намалат ризиците, сепак истите не може целосно да се елиминираат. Поради овие причини, МСО на ХАЕА на САД не ја охрабрува употребата на вакви портови освен ако не е неопходно од медицинска гледна точка и понатаму препорачува пациентите на кои им е потребна интравенозна администрација да водат голема грижа за заштита на нивните вени со употреба на „пеперутка“ игли и да внимаваат на техниката, да ја повлекуваат иглата без притисок и по инфузијата лесно да го притиснат местото на убод 5 минути и да не ја виткаат раката кај лактот доколку се користела цефалната вена. Вените што се воспалени не треба да се користат се додека не се реши флебитисот. Со зголемување на силата на стисокот на раката може да се добијат подобри и поголеми вени.

*3.6. Третман според потреба.* Пациентите кои се на профилактички третман мора исто така да имаат пристап до ефективен *третман според потреба* за третирање на акутните напади.

**Дел 4. Следење пациенти.** Сериозноста на ХАЕ е мошне варијабилна како меѓу пациентите, така по некое време и кај самиот пациент.3, [[31]](#endnote-31) Пациентите може да се без симптоми со години, а во еден момент да почнат да добиваат напади. Обратно, достапноста до ефективни опции за третман или други намалувачи на стрес може да ја намалат анксиозноста и зачестеноста на нападот. Како дополнение на тоа, некои од лековите што се користат за третирање на ХАЕ може да имаат негативни ефекти врз пациентот. Од овие причини, МСО на ХАЕА препорачува докторите кои ги третираат пациентите со ХАЕ внимателно и редовно да ги следат своите пациенти и да ги дадат следните препораки (резимирано во Табела III).

*4.1. Следење на зачестеноста и сериозноста на нападите.* Зачестеноста и сериозноста на нападот треба тековно да се проценува од страна на доктор. МСО на ХАЕА на САД препорачува пациентите да ги регистрираат сите напади, без оглед на нивната сериозност (слаб, умерен или сериозен). Тие записи или евиденција на напади треба да се зачуваат во одреден формат (на пр. електронски или на хартија) за што одлука донесуваат пациентот и докторот и форматот треба да му е лесен на пациентот за пополнување. Без оглед на форматот, тие записи треба специфично да ги идентификуваат следните 3 сфери: опис на нападот, третман на нападот и реакција на третманот. Специфичните клучни точки кои треба да се однесуваат на тие 3 домени се илустрирани на Табела IV. Постојат неколку причини зошто информирањето на докторот за зачестеноста и сериозноста на ХАЕ нападите кај пациентот е од клучна важност за тековното управување со ХАЕ. Една причина е што ќе му се овозможи на докторот да ја следи употребата на терапии коишто се даваат по потреба и по можност да предложи профилактички режим за

**ТАБЕЛА III. Препорачан план за следење**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Активност/ проценка** | **При првичната посета** | **При редовната посета** | **На секои 6 месеци** | **На секои 12 месеци** |
| **Првична евалуација и едукација** |  |  |  |  |
| **Обезбедување на едукативни материјали за ХАЕ** | **Х** |  |  |  |
| **Разговарање за предизвикувачите на ХАЕ** | **Х** | **Х** |  |  |
| **Развој или преглед на акционен план за третман** | **Х** | **Х** |  |  |
| **Развој на евиденција за ХАЕ напад** | **Х** |  |  |  |
| **Воспоставување на најдобар метод за контакт со докторот** | **Х** |  |  |  |
| **Преглед на опциите за лекови за ХАЕ** | **Х** | **Х** |  |  |
| **Препишување на *третман според потреба*** | **Х** | **Х** |  |  |
| **Преглед на опциите за третман при патување** | **Х** | **Х** |  |  |
| **Преглед на потребата за предпроцедурална профилакса** | **Х** | **Х** |  |  |
| **Преглед на другите актуелни лекови** | **Х** | **Х** |  |  |
| **Проценка за влијанието на ХАЕ врз квалитетот на живот** | **Х** |  |  |  |
| **Дискутирање за тестирање на членови од семејството за ХАЕ** | **Х** |  |  |  |
| **Следење на терапијата според потреба** |  |  |  |  |
| **Преглед на дневникот за напад** |  | **Х** |  |  |
| **Преглед на фреквенцијата на третманот** |  | **Х** |  |  |
| **Верификување на двете достапни дози на кои не им е истечен рокот** |  | **Х** |  |  |
| **Следење на медицинските негативни ефекти** |  |  |  |  |
| **Андрогени** |  |  |  |  |
| **LFTs, UA, липиден профил** |  |  | **Х** |  |
| **Ултразвук на џигерот\*** |  |  | **Х\*** | **Х** |
| **Крвен притисок, тежина, знаци на вирилизација** |  |  | **Х** |  |
| **Антифибриолитици** |  |  |  |  |
| **LFTs, ниво на креатинин, ниво на CPK, алдолаза, UA** |  |  | **Х** |  |
| **Офталмолошко испитување** |  |  |  | **Х** |
| **pd-C1INH** |  |  |  |  |
| **Посветување внимание на проблемите поврзани со администрацијата** |  | **Х** |  |  |
| **Екалантид** |  |  |  |  |
| **Проценка на хиперсензитивните реакции** |  | **Х** |  |  |
| **Икатибант** |  |  |  |  |
| **Проценка на реакцијата на местото на инјекција** |  | **Х** |  |  |
| **Посета на специјалист за ХАЕ** | **Х** |  |  | **Х** |

*CPK, Серум креатин фосфокиназа; LFT, тестирање на функцијата на џигерот; UA, анализа на урината*

\*Доколку дозата на андрогени е поголема од онаа на даназолот 200mg/d или еквивалент

пациентите (види Дел 4.2. Следење на употребата на *лекови според потреба*). Како втора причина, ќе се увидат можните потешкотии при администрирањето на лековите. Како трето, може да се идентификуваат нападите (потенцијално помалку сериозни) кои можеби не се идентификувани од страна на пациентот или пак пациентот ги смета за „нормален“ дел од неговата болест. Информирањето за овие помалку сериозни напади може да го натера докторот да разгледа алтернативни терапии, вклучувајќи ја профилаксата, или да го охрабри пациентот да третира поголем дел од неговите или нејзините напади. Податоците што се собираат за нападот во записите за напад се смета дека претставуваат витални информации кои треба да се документираат во медицинското досие на пациентот. Ваквиот дневник на напад треба да му се даде на докторот што ја третира состојбата и редовно да се прегледува (лично или по електронски пат), што претходно е договорено меѓу пациентот и докторот. Во моментов не постојат валидирани прашалници кои се специјализирани за ХАЕ за да се процени сериозноста на нападот или да се стави болеста под контрола. Сериозноста на ХАЕ напад е субјективна мерка, што често може да се одредува од страна на пациентите, честопати преку минатото искуство или при прогресија на актуелен напад. Сериозноста на нападот, меѓутоа, може да се карактеризира со влијанието врз способноста на пациентот да ги врши неговите или нејзините секојдневни активности.16: без ограничувања (слаб), во состојба е да ги врши активностите со одредени ограничувања (умерен), или неспособност за вршење активности (сериозен). Локацијата на нападот може да влијае врз сериозноста, на пр. напад на дишните патишта е веројатно да се смета сериозен. Меѓутоа, многу пациенти доживуваат сериозни ограничувања при нападите на екстремитетите и затоа периферните напади исто така може да се сметаат за сериозни.23 При клиничките студии за ХАЕ се употребија неколку различни мерила за да се процени сериозноста на болеста и реакцијата на лекови, вклучувајќи ги визуелните аналогни мерила, 8-[[32]](#endnote-32), мерилото од типот Ликерт, 10,11 и композитните мерила.9 Во моментов не постои тест на крвта со којшто точно може да се одреди сериозноста на ХАЕ кај пациентот или контролата на болеста. Не постои врска меѓу сериозноста на болеста и C4-, нивоата на антигени на C1INH и функцијата,7, па членовите на МСО не препорачуваат овие тестови да се повторат за цели за следење откако ќе се постави дијагнозата за ХАЕ.

*4.2. Следење на употребата на лекови според потребата.* Информирањето на докторите за тоа кога на пациентите може да им треба и кога администрирале *третман според потребите* е клучен аспект од оптималното управување со ХАЕ и ја нагласува важноста од партнерството и комуникацијата меѓу пациентот и докторот. Кога пациентите сами си администрираат или примаат терапија според потребите, мора да има план пациентот тоа навремено да го пријави, како што дискутиравме погоре. Исто така може да е корисно здравствените работници кои администрираат терапија според потребите во медицинска установа или во службата за домашна нега тие третмани да ги пријават на експертот доктор за ХАЕ. Честата употреба на лек според потребите, влошувањето на контролата на болеста или намалениот квалитет на живот треба да ја сигнализира потребата за повторна евалуација и план за лечење.13,16 Докторот прво треба да го бара можниот предизвикувач поради којшто се влошува состојбата на ХАЕ, како на пр. вклучувањето на инхибитор на ангиотензин конвертирачки ензим или лековите што содржат естроген, емоционалниот стрес, инфекциите или потенцијалните физички трауми (кои може да се релативно слаби или притисок што е повторлив). ХАЕ експертот треба да разговара со пациентот за времето на администрација на лекот во однос на нападот. Администрацијата на лекот е покорисна доколку се даде во раниот стадиум на текот на нападот наместо подоцна.[[33]](#endnote-33) Има варијабилност во реакцијата на секој лек даден според потреба, па некои пациенти може да не реагираат добро на одреден лек. Поради нереагирањето на лек треба да се изврши повторна проценка на пациентот за да се евалуираат потенцијалните причини за оток или абдоминална болка. Засега, не постојат лабораториски тестови да индицираат кои лекови се посоодветни за одредени пациенти. Кај некои пациенти неуспехот да се постигне адекватна контрола врз ХАЕ ја сугерира потребата да се вклучи профилактички лек. 13,16 Доколку пациентите кои веќе се третирани профилактички користат често *лекови според потреба* за напади на отоци кои се случиле и покрај терапијата, треба да им се постави прашањето дали ги зголемиле деновите меѓу администрацијата или ја намалиле дозата на самиот лек. Доколку нема промени, може да е корисно да се скрати фреквенцијата на администрација на лекот или да се зголеми дозата на терапијата. МСО на ХАЕА на САД препорачува докторот кој ја третира оваа состојба и пациентот да воспостават партнерство со коешто ќе се обезбеди соодветно медицинско управување и клинички преглед и ќе овозможи соодветно обновување на залихите лекови, што ќе биде документирано со дневник за напади.

ТАБЕЛА IV. Препорачано собирање податоци за ангиоедем напади

|  |  |
| --- | --- |
| **Подрачје** | **Прашање** |
| **Опис на нападот** | Дата и време на напад  Локација на напад  Најава за напад (да/не  да се опише aко одговорот e „да“)  Што го предизивикало  нападот, ако е познато  Сериозност на нападот  врз основа на влијанието  врз активностите |
| **Третман на нападот** | Дали е нападот третиран  според потреба (да/не; да се изнесат детали ако одговорот е „да“)  Дата и време на третман  Имало ли некаков проблем или несакан ефект поврзан со третманот  Дата и време кога симптомите почнале да  се подобруваат  Дата и време кога симптомите биле целосно  решени |
| **Реакција на третманот** | Дали беше контактиран доктор  Дали имаше потреба од ургентен центар или болнички услуги  Дали имаше потреба од дополнителна терапија (вклучувајќи втора доза од првичниот лек, лек за болка, антиеметици, течности, итн.) |

*4.3 Следење на несаканите медицински ефекти.* Сите пациенти кои примаат лекови за ХАЕ, без оглед дали е според потреба или профилактички треба периодично да се следат поради можни несакани ефекти од лековите. Пациентите што користат анаболички андрогени треба да се проценуваат секои 6 месеци врз основа на историјата и физичкиот преглед (особено тежината, крвниот притисок, знаци на вирилизација) и крната слика, вклучувајќи ги ензимите на џигерот, профилите на липидите, анализа на урина и хепатски ултразвук (ултразвукот треба да се врши еднаш на 12 месеци доколку дозата на андрогени е < 200mg/d еквивалентно на даназол). 13 14 16 17

Иако не е стандарден третман за ХАЕ во Соединетите Американски Држави, докторите треба да знаат за следење на терапија со антифибринолитици. На пациентите на кои им се препишани антифибринолитици треба да им се провери функцијата на бубрезите и на џигерот, да им се направи анализа на урина, да им се провери нивото на серум креатин фосфокиназа и тестирање на алдолаза на секои 6 месеци и да се врши годишен офталмолошки преглед за да се провери притисокот на очи.13

Не постојат специфични инструкции за следење на други ХАЕ терапии. Потенцијалните негативни ефекти од C1INH што се добива од плазма се минимални, меѓутоа потребни се долгорочни податоци за да се потврдат резултатите од клиничките студии. На пациентите кои користат екалантид треба да им се постави прашање дали развиле хиперсензитивна реакција при администрацијата.[[34]](#endnote-34) Кај многу пациенти се јавува болка и црвенило при инјектирање икатибант и треба да им се постави прашање дали тоа се има случено.8

*4.4 Постојана едукација на пациенти.* При редовните посети, се укажува важна можност за подобрување на едукацијата на пациенти, во што е вклучена дискусија дека природниот тек на ХАЕ не е секогаш предвидлив и дека кај сите пациенти постои ризик од напад на грло, без оглед на историјата. 12, [[35]](#endnote-35) Треба да се развие „Акционен план за третман“ при првичните посети и да се прегледува при секоја редовна посета. Во специфичните мерки кои треба да се проценат се вбројуваат опции за третман, како пациентите ќе имаат подготвен пристап до нивните лекови, каков ќе биде текот на процедурата доколку од лекот не настапи подобрување и како при нападот да се пристапи до медицински персонал кој е запознаен со ХАЕ.[[36]](#endnote-36)

Понатаму, пациентите треба да се потсетат дека може да добијат напад и покрај земањето профилактички лекови и мора да се подготвени да го третираат. МСО препорачува при посетата на пациентите да се разгледаат потенцијалните провокатори на ХАЕ. Во ова е вклучен ажуриран список од тековни лекови за да се обезбеди пациентите да не земаат инхибитор на ангиотензин конвертирачки ензим или замена за естроген.

При повторното информирање на пациентите треба да се потврди дека истите се свесни дека хируршките процедури и некои инвазивни стоматолошки зафати може да предизвикаат напади и дека во тој случај е индицирана краткотрајна профилакса. Бидејќи инфекциите во некои случаи може да предизвикаат ХАЕ напади, пациентите треба да ја примаат годишната вакцина против грип.14 Со оглед на тоа што инвазивен стоматолошки зафат може да предизвика или да го забрза нападот на ХАЕ, со добра дентална нега може да се спречи потребата од вакви процедури или ќе ги спречи инфекциите на ушната шуплина. Пред инвазивен стоматолошки или хируршки зафат, ХАЕ експертот треба да стапи во контакт со стоматологот или со хирургот за да се решат прашањата во врска со ХАЕ и управувањето со него, што вклучува потенцијална краткотрајна профилакса и администрација на *терапија според потреба* во случај на влошување на симптомите на ХАЕ. МСО исто така препорачува пациентите при рака да имаат најмалку 2 дози од *терапијата според потреба*. Мора да се внимава на рокот на траење на тие лекови. Докторите исто така мора да се информирани доколку има промена во осигурувањето, што може да влијае врз издавањето лек. Бидејќи многу пациенти може сами да си администрираат лек, докторите треба да утврдат дали имало проблеми при администрацијата. На редовните посети се нуди можност за повторна обука и утврдување дека другите членови на семејството или пријатели може да го администрираат лекот во случаи кога пациентот не е во можност да го направи тоа. За пациентите кои примаат лек од службата за домашна нега или во локалниот центар за инфузија, при редовните посети треба да се дискутира за секакви проблеми во врска со овие третмани. Треба да се прегледа управувањето со ХАЕ за време на патување. Во специфичните мерки што треба да се дискутираат треба да се вклучи превоз на ургентните лекови на авион и складирање во хотели или други дестинации за патување. Како дополнение на тоа, може да е корисно на дестинацијата каде пациентот треба да патува примарниот ХАЕ доктор да координира локација за згрижување на пациентот (доколку е тоа можно). Тоа место може да е друга здравствена служба што е запознаена со управувањето со ХАЕ, ургентен центар или центар за инфузија. За пациентите кои добиваат профилактички третман со C1INH, а кои не можат сами да си администрираат, треба да се договори администрирање на лек пред патувањето, и/или може да треба да се регулира времето на профилактичкиот третман. На редовните посети особено за децата со ХАЕ треба да се обезбеди училиштето на детето да е информирано за ХАЕ и да се достави писмена информација каде јасно се објаснува болеста.[[37]](#endnote-37) Од клучна важност е училиштето да знае како да започне „план за ургентна состојба“ доколку детето добие напад. Во некои случаи, може да не е можно медицинскиот персонал во училиштето да го администрира интравенскиот лек, па затоа треба да се развие *a priori* план како да се дадат лековите.

*4.5. Тајмирање на редовните посети*. Потребата од редовни посети на клиниката варира и зависи од неколку фактори кои се специфични за пациентот, вклучувајќи ја сериозноста на болеста, типот терапија што се користи, реакција на терапијата и пристапот на пациентот до клиника. За пациентите кои се добро контролирани, повторни посети може да се случат на секои 6-12 месеци.14,16,17 Кога започнува третманот за акутни напади или за долгорочна профилакса, или кога ќе се промени дозата, треба да постои комуникација меѓу докторот и пациентот првите 4 месеци или додека не стане јасно дека е постигната адекватна контрола.

*4.6. Подобрување на квалитетот на живот.* Непредвидливата природа и сериозност на ангиоедемските напади се поврзани со значителни потешкотии поради болеста, што влијае врз квалитетот на животот на пациентите. Обезбедување на ефективна *терапија според потреба* или *профилактичка терапија* е важен чекор кон подобрување на квалитетот на живот на пациентите со ХАЕ и олеснување на теретот на оваа болест.

**ЗАКЛУЧОК**

Опциите за третман на ХАЕ претрпеа драматична промена последните 5 години. Сега имаме безбедни, специфични и ефективни лекови за *терапија според потреба* или за *профилакса.* Иако со ваквиот нов развој мошне се подобрија животите на пациентите со ХАЕ, стана многу покомплексно да се оптимизираат планови за третман. Мора да се посвети внимание на прашањата за тоа кои напади да се третираат, кога треба да се третираат, кои лекови да се користат и кога да се користи профилактички третман. МСО на ХАЕ од САД препорачува да пробаат да се решат овие и други прашања со употреба на сеопфатен план за управување меѓу експертот доктор за ХАЕ и пациентот, во соработка со локалните медицински служби и ургентните центри. Едукацијата на пациенти и *a priori* планирањето за отстранување на логистичките бариери за третман треба да се одвиваат при првата посета по дијагнозата како и редовно за време на последователните посети за да се утврди напредокот. Ефективна комуникација меѓу докторот и пациентот е најважна за препознавање кога ХАЕ не е добро контролирано, поради што планот за управување треба да се промени. Секој пациент е различен и потребен е план за него или за неа. Секој пациент треба да очекува добро да му се контролира хередитарниот ангиоедем, за што е потребна промена на планот за управување, со што му се овозможува да живее нормален живот.

МСО на ХАЕА на САД предвидува дека нови лекови ќе станат достапни за третман на ХАЕ и дека нашето познавање за оптималната употреба на сите тие лекови ќе продолжи да се подобрува. Затоа сметаме дека овие инструкции може да се променат со текот на времето. Сепак, сугерираме дека инструкциите кои се подвлечени во оваа статија претставуваат најдобра заедничка почетна точка за третирање на пациентите со ХАЕ во 2013 година.

In witness that the translation Потврдувам дека правилно

of the above document from the го извршив преводот од

English original into англиски на

Macedonian is correct, I do affix македонски јазик.

my Seal and Signature. Овластен судски преведувач

Sworn Court Translator from English од англиски на македонски

language into Macedonian and vice versa. јазик и обратно.

Jovanovska Natasha Јовановска Наташа

Skopje, October 9, 2016 Скопје, 9 октомври 2016

година

References

1. Donaldson VH, Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema: absence of serum inhibitor of C1 – esterase. Am J Med 1963;35:37-44 [↑](#endnote-ref-1)
2. Rosen FS, Pensky J. Donaldson V, Charache P, Hereditary angioneurotic edema: two genetic variants. Science 1965; 148:957-8 [↑](#endnote-ref-2)
3. Zuraw BL. Clinical Practice. Hereditary angiedema. N Engl J Med 2008; 359:1027-36. [↑](#endnote-ref-3)
4. Binkley KE, Davis AIII. Clinical, biochemical and genetic characterization of a novel strogen – dependent inherited form of angioedema. J. Allergy Clin Immunol 2000; 106:546-50. [↑](#endnote-ref-4)
5. Bork K, Bamstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. Lancet 2000; 356:213-7. [↑](#endnote-ref-5)
6. Frank MM. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management in the United States. Immunol Allergy Clin North Am 2006; 26:653-68 [↑](#endnote-ref-6)
7. Frank MM, Gelfand JA, Atkinson JP, Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management. Ann Intem Med 1976; 84: 586-93. [↑](#endnote-ref-7)
8. Cicardi M, Levy RJ, McNeil DL, Li HH, Sheffer AL, Campion M, et al. Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema. N Engl J Med 2010; 363:523-31. [↑](#endnote-ref-8)
9. Cicardi M, Levy RJ, McNeil DL, Li HH, Sheffer AL., Campion M, et al. Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema. N Engl J Med 2010; 363: 523-31. [↑](#endnote-ref-9)
10. Zuraw BL., Busse PJ, White M, Jacobs J, Lumry W Baker J, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. N Engl J med 2010; 363: 513-22 [↑](#endnote-ref-10)
11. Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, Bewtra AK, Hurewitz D, Obtulowicz K, et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. J Allergy Clin Immunol 2009; 124:801-8. [↑](#endnote-ref-11)
12. Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1INH deficiency. J Allergy Clin Immunol 2012; 130:692-7 [↑](#endnote-ref-12)
13. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Longhurst HJ, Zuraw B, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. Allergy Asthma Clin Immunol 2010;6;24 [↑](#endnote-ref-13)
14. Craig T, Pursun EA, Bork K, Bowen T, Boysen H, Farkas H, et al. WAO guideline for the management of hereditary angioedema. World Allergy Organ J 2012;5: 182-99 [↑](#endnote-ref-14)
15. Gompels MM, Lock RJ Abinun M, Bethune CA, Davies G, Grattan C, et al. C1 inhibitor deficiency: consensus document. Clin Exp Immunol 2005; 139: 379-94. [↑](#endnote-ref-15)
16. Cicardi M, Bork K, Caballero T, Craig T, Li HH, Longhurst H, 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;67:147-57 [↑](#endnote-ref-16)
17. Caballero T, Baeza ML., Cabanas R, Campos A. Combollek S, Gomez-Traseira C, et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part II. Treatment, follow-up, and special situations. J Investig Allergol Clin Immunol 2011;21:422-41; quiz 42-43. [↑](#endnote-ref-17)
18. Zuraw BL., Bork K, Binkley KE, Banerji A, Christiansen SC, Castaldo A., et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function: consensus of an international expert panel. Allergy Asthma Proc 2012;33(Suppl 1): S145-56. [↑](#endnote-ref-18)
19. Nielsen – Bohlman L., Panzer AM, Kindig DA, editors. Health Literacy: A prescription to End Confusion, Washington DC: National Academics Press; 2004. [↑](#endnote-ref-19)
20. Craig T, Riedl M, Dykewicz MS, Gower RG, Baker J, Edelman FJ, et al.. When is prophylactic for angioedema necessary? Ann Allergy Asthma Immunol 2009; 102:366-72. [↑](#endnote-ref-20)
21. Tourangeau LM, Castaldo AJ, Davis DK, Koziol J, Christiansen SC, Zuraw BL, Safety and afficacy of physician-supervised self-managed c1 inhibitor replacement therapy, Int Arch Allergy Immunol 2012; 157:417-24. [↑](#endnote-ref-21)
22. Prematta MJ, Bewtra AK, Levy RJ, Wasserman RL, Jacobson KW, Maching T, et al. Per-attack reporting of prodromal symptoms concurrent with C1-inhibitor treatment of hereditary angioedema attacks. Adv Ther 2012;29:913-22 [↑](#endnote-ref-22)
23. Kusuma A, Relan A, Knulst AC, Moldovan D, Zuraw B, Cicardi M, et al. Clinical impact of peripheral attacks in hereditary angioedema patients. Am J Med 2012;125:937.e17-24 [↑](#endnote-ref-23)
24. Frank MM, Sergent JS, Kane MA, Alling DW. Epsilon aminocaproic acid therapy of hereditary angioneurotic edema. A double-blind study. N Engl J Med 1972;286:808-12 [↑](#endnote-ref-24)
25. Gadek JE, Hosea Sw, Gelfand JA, Santaella M, Wickerhauser M, Triantaphyllopoulos DC, et al. Replacement therapy in hereditary angioedema. Successful treatment of acute episodes of angioedema with partly purified C1 inhibitor. N Engl J Med 1980;302:542-6 [↑](#endnote-ref-25)
26. Gelfand JA, Sherins RJ, Alling DW, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with danazol. N Engl J Med 1976;295:1444-8 [↑](#endnote-ref-26)
27. Gadek JE, Hosea SW, Gelfand JA, Frank MM. Response of variant hereditary angioedema phenotypes to danazol therapy. Genetic implications. J Clin Invest 1979;64:280-6 [↑](#endnote-ref-27)
28. Zuraw BL, Kalfus I. Safety and efficacy of prophylactic nanofiltered C1-inhibitor in hereditary angioedema. Am J Med 2012;125:938. E1-7. [↑](#endnote-ref-28)
29. 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. [↑](#endnote-ref-29)
30. Yoo SM, Khan DA. Implantable venous access device associated complications in patients with hereditary angioedema. J Allergy Clin Immunol: In Practice 2013;1:524-5 [↑](#endnote-ref-30)
31. Winnewisser J, Rossi M, Spath P, Burgi H. Type I hereditary angio-edema. Variability of clinical presentation and course within two large kindreds. J Intem Med 1997;241:39-46. [↑](#endnote-ref-31)
32. Zuraw B, Cicardi M, Levy RJ, Nuijens JH, Relan A, Visscher S, et al. Recombinant human C1-inhibitor for the treatment of acute angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. J Allergy Clin Immunol 2010;126:821-7.e14. [↑](#endnote-ref-32)
33. Levi M, Choi G, Picavet C, Hack CE, Self-administration of C1 inhibitor concentrate in patients with hereditary or acquired angioedema caused by C1-inhibitor deficiency. J Allergy Clin Immunol 2006;117:904-8 [↑](#endnote-ref-33)
34. Sheffer AI., Campion M, Levy RJ, Li HH, Hom 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;128:153-9.e4. [↑](#endnote-ref-34)
35. Bork K, Ressel N. Sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema. Transus Apheresis Sci 2003;29:235-8. [↑](#endnote-ref-35)
36. Longhurst HJ, Farkas H, Craig T, Aygoren-Pursun E, Bethune C, Bjorkander J, et al. HAE international home therapy consensus document. Allergy Asthma Clin Immunol 2010;6:22. [↑](#endnote-ref-36)
37. Farkas H. Pediatric hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. Allergy Asthma Clin Immunol 2010;6:18. [↑](#endnote-ref-37)