

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР  
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

**СПАДКОВИЙ АНГІОНЕВРОТИЧНИЙ НАБРЯК**  
**КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ**

**2022**

**Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови**

Микичак Ірина Володимирівна	заступник Міністра охорони здоров'я України, голова робочої групи;
Чоп'як Валентина Володимирівна	завідувач кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, заступник голови робочої групи з клінічних питань;
Бісюк Юрій Анатолієвич	професор кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика;
Бондаренко Анастасія Валеріївна	завідувач кафедри педіатрії, імунології, інфекційних та рідкісних захворювань Європейської медичної школи Міжнародного європейського університету;
Волошина Ірина Володимирівна	професор кафедри сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології Запорізького державного медичного університету, д.мед.н., член правління ГО «Академія Сімейної Медицини України»;
Волоха Алла Петрівна	завідувач кафедри дитячих інфекцій та дитячої імунології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика;
Давидова Юлія Володимирівна	керівник відділу акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», д.мед.н., професор;
Заболотна Діана Дмитрівна	керівник відділу ринології та алергології ДУ «Інститут отоларингології імені професора О.С. Коломійченка НАМН України» д.мед.н., професор;
Забродська Людмила Валеріївна	завідувачка Центру алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів ДУ «Інститут отоларингології імені професора О.С. Коломійченка НАМН України» (за згодою);

Костюченко Лариса Василівна	професор кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького;
Ліщук-Якимович Христина Олександрівна	доцентка кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького;
Лоскутов Олег Анатолійович	завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор (за згодою);
Орел Юрій Глібович	професор кафедри хірургії № 2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, д.мед.н.;
Телішевська Уляна Дмитрівна	доцент кафедри ортопедичної стоматології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького;
Хіміч Тетяна Юріївна	доцентка кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2 та медсестринства Харківського національного медичного університету;

### **Методологічний супровід та інформаційне забезпечення**

Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу;
Шилкіна Олена Олександрівна,	заступник начальника відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

Електронну версію документа можна завантажити з офіційного сайту Міністерства охорони здоров'я України (<http://www.moz.gov.ua>) та з Реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги, що розміщений на сайті Державного експертного центру МОЗ України (<https://www.dec.gov.ua/mtd/home/>).

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України  
є членом

Guidelines International Network  
(Міжнародна мережа настанов)



**Рецензенти:**

- |                            |   |
|----------------------------|---|
| Кайдашев Ігор<br>Петрович  | проректор з наукової роботи Полтавського державного медичного університету, Лауреат Державної премії України у галузі науки і техніки, Заслужений діяч науки і техніки України, д.мед.н., професор; |
| Коваль Галина<br>Данилівна | професор кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології Буковинського державного медичного університету, д.мед.н., професор.   |

**Перегляд клінічної настанови заплановано на 2028 рік**

## Зміст

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови .....	2
Перелік скорочень .....	7
Передмова мультидисциплінарної робочої групи.....	8
<i>The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2021 revision and update</i> .....	9
Анотація.....	9
1. Вступ .....	9
2. Методи .....	11
2.1. Вибір ключових питань, формулювання рекомендацій .....	11
2.2. Пошук та огляд літератури .....	12
2.3. Консенсусні процедури .....	12
2.4. Презентація рекомендацій.....	13
3. Визначення, номенклатура і класифікація .....	13
4. Патофізіологія САН .....	15
4.1. Патофізіологія САН 1 та САН 2 .....	15
4.2. Патофізіологія САН-C1 -INH .....	16
5. Діагностика.....	16
6. Диференційна діагностика.....	19
7. Лікування епізодів САН «на вимогу» .....	20
7.1. Терапія «на вимогу» концентратом C1 -INH .....	22
7.2. Терапія «на вимогу» інгібітором калікреїну екаллантидом .....	22
7.3. Терапія «на вимогу» антагоністом рецептора брадикініну .....	23
7.4. Забезпечення пацієнтів із САН лікарськими засобами «на вимогу» ...	24
8. Короткострокові профілактичні заходи.....	24
9. Довгострокова профілактика (LTP) .....	26
9.1. LTP із застосуванням C1 -INH, отриманого з плазми .....	27
9.2. LTP із застосуванням ланаделумабу .....	28
9.3. LTP із застосуванням беротралстату .....	29
9.4. LTP із застосуванням андрогенів .....	30
9.5. LTP із застосуванням антифібринолітиків.....	31
9.6. Моніторинг LTP .....	31

10. Лікування САН – 1/2 дітей .....	33
10.1. Перебіг і клінічна картина САН у дітей .....	33
10.2. Діагностика САН у дітей .....	33
10.3. Терапія САН у дітей.....	34
10.4. Первинна профілактика та інші аспекти лікування САН у дітей....	36
11. Лікування САН- 1/2 у вагітних і пацієнток, які годують груддю .....	37
11.1. Перебіг і клінічна картина САН у вагітних і пацієнток, які годують груддю .....	37
11.2. Діагностика САН у вагітних і пацієнток, які годують груддю .....	37
11.3. Терапія САН у вагітних і пацієнток, які годують груддю .....	37
12. Підтримка пацієнта, домашнє і самостійне лікування, а також інші міркування щодо ведення пацієнтів із САН .....	39
12.1. Підтримка пацієнтів .....	39
12.2. Індивідуальні стратегії лікування .....	39
12.3. Потреба в спеціалізованому догляді пацієнтів із САН .....	40
12.4. Самостійне і домашнє лікування.....	41
12.5. Уникнення тригерів .....	42
12.6. Сімейний скринінг і САН .....	43
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ .....	45
Додаток .....	65

## Перелік скорочень

- АН – ангіоневротичний набряк  
АПФ – ангіотензинперетворюючий фермент  
ВДШ – верхні дихальні шляхи  
НАН – набутий ангіонабряк  
РД – рівень доказовості  
САН – спадковий ангіоневротичний набряк  
СЗП – свіжозаморожена плазма  
УЗД – ультразвукове дослідження  
ХСК – хронічна спонтанна кропив'янка  
ШКТ – шлунково-кишковий тракт  
ЕААСІ – Європейська Академія алергології та клінічної імунології (European Academy of Allergy and Clinical Immunology)  
SDP – об'єднана плазма, оброблена методом «розчинник-детергент» (solvent detergent-treated plasma)  
LTP – довгострокова профілактика

## Передмова мультидисциплінарної робочої групи

Дана клінічна настанова (КН) «Спадковий ангіоневротичний набряк» розроблена відповідно до Методики розробки та впровадження медичних стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом МОЗ України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 за № 2001/22313 (зі змінами) та адаптована для системи охорони здоров'я України на основі клінічної настанови **The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2021 revision and update** <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.15214>

Адаптація клінічної настанови передбачала внесення в незмінний текст оригінальної настанови коментарів робочої групи, у яких відображено можливість виконання тих чи інших положень клінічної настанови в реальних умовах вітчизняної системи охорони здоров'я, доступність медичних втручань, наявність реєстрації в Україні лікарських засобів, що зазначені в клінічній настанові, відповідність нормативній базі щодо організації надання медичної допомоги.

Клінічна настанова «Спадковий ангіоневротичний набряк» це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, не повинна розцінюватися як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування у конкретному випадку; її не можна розглядати як посібник, що включає усі необхідні методи діагностики та лікування або виключає інші. Настанови не відмінюють індивідуальної відповідальності спеціалістів з охорони здоров'я за прийняття належних рішень відповідно до обставин та стану конкретної пацієнтки. Спеціаліст з охорони здоров'я також відповідає за перевірку правил та положень, застосованих до лікарських засобів та медичних виробів, чинних на момент призначення таких медичних технологій.

Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта, можливостей для проведення діагностики та лікування у конкретному закладі охорони здоров'я.



*The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2021 revision and update*

### **Анотація**

Спадковий ангіоневротичний набряк (САН) є рідкісним захворюванням, яке призводить до інвалідності, для якого критично важливі рання діагностика та ефективна терапія. Цей перегляд та оновлення глобальної настанови WAO/EAACI щодо діагностики та лікування САН містить сучасні вказівки щодо лікування САН. Для цього оновлення та перегляду настанови міжнародна група експертів переглянула наявні докази, розробила 28 рекомендацій і досягла консенсусу за допомогою онлайн-процесу DELPHI. Мета цих рекомендацій і настанов полягає в тому, щоб допомогти лікарям та їхнім пацієнтам у прийнятті раціональних рішень щодо лікування САН з дефіцитом інгібітора С1 (тип 1) і САН з дисфункціональним інгібітором С1 (тип 2), надаючи вказівки щодо поширених і важливих клінічних проблеми, такі як: (1) Як слід діагностувати САН? (2) Коли пацієнти з САН повинні отримувати профілактичне лікування на додаток до лікування за потребою та які методи лікування слід застосовувати? (3) Які цілі лікування? (4) Чи має бути різним лікування САН для особливих груп пацієнтів з САН, таких як діти або вагітні/годувальні жінки? та (5) Яким чином пацієнти з САН повинні контролювати активність, вплив та контроль своєї хвороби? Ці настанови також спрямовані на те, щоб допомогти встановити глобальні стандарти лікування САН, заохотити та полегшити використання рекомендованих діагностичних і терапій для всіх пацієнтів.

### **1. Вступ**

Спадковий ангіоневротичний набряк (САН; hereditary angioedema) – рідкісне генетичне захворювання, яке характеризується рецидивними епізодами ангіоневротичного набряку (АН), що зазвичай виникає у шкірі і підшкірній клітковині або слизових оболонках верхніх дихальних шляхів (ВДШ) та шлунково-кишкового тракту (ШКТ). САН є серйозною глобальною проблемою, оскільки значно впливає на якість життя не лише самих пацієнтів, а й членів їхніх сімей.

На сьогодні відомо два типи САН, спричиненого дефіцитом функціонального білка-інгібітора С1-естерази (С1-INH; hereditary angioedema caused by deficiency of functional C1-inhibitor – САН -С1-INH), при яких патофізіологічним підґрунтям є абсолютний (тип 1) або відносний (тип 2) дефіцит С1-INH<sup>1, 2</sup>, що призводить до надлишкової продукції брадикініну й активації рецептора брадикініна В2. Підвищена продукція брадикініна та інших медіаторів призводить до збільшення проникності судин і, відповідно, просочування рідини в навколишні тканини, що і спричиняє АН<sup>3</sup>.

Це другий перегляд та оновлення міжнародних рекомендацій з діагностики та лікування САН<sup>4,5</sup>, який був розроблений Всесвітньою організацією з алергії (World Allergy Organization – WAO) у співпраці з Європейською академією алергії та клінічної імунології (European Academy

of Allergy and Clinical Immunology – EAACI). Оновлена версія рекомендацій відрізняється від минулої редакції та інших керівних принципів, консенсусних звітів і документів<sup>6-12</sup>, оскільки ґрунтується на останніх опублікованих доказах стосовно САН, а також на досвіді експертів.

У оновленому Керівництві враховується система оцінки досліджень і рекомендацій для протоколів AGREE II і методи, запропоновані робочою групою GRADE<sup>13</sup>. Відповідно до підходу GRADE, цей перегляд визнає, що одних лише доказів недостатньо для прийняття рішень щодо лікування, тому при створенні рекомендацій було враховано користь і переваги, а також клінічні обставини і досвід експертів.

Для розробки цього оновлення та перегляду настанови було зібрано глобальну та різноманітну групу експертів-клініцистів, науковців, пацієнтів з САН та представників пацієнтів. Склад експертної групи відображає глобальний характер цієї настанови з географічним і гендерним балансом її членів. Враховуючи те, що лікування пацієнтів з ангіоневротичним набряком потребує міждисциплінарного підходу, були залучені спеціалісти різних галузей, зокрема алергології, дерматології, невідкладної медицини, гастроентерології, гематології, імунології, внутрішньої медицини, отоларингології та педіатрії.

Зусилля експертної групи координували члени керівного комітету (ММац, ММаг, SB і TC). Усі члени групи лікарів/клініцистів мали активно лікувати пацієнтів із ангіоневротичним набряком та/або брати участь у дослідженнях, безпосередньо пов'язаних з АН. Усі члени експертної групи надали фінансову інформацію. Ця настанова унікальна тим, що глобальна участь була забезпечена участю міжнародних експертів з п'яти континентів і 28 різних країн. Усі члени комісії експертів отримали повноваження бути делегатами національного чи міжнародного наукового товариства, яке письмово підтвердило, що воно призначило експерта своїм делегатом, а також що воно схвалило настанову та сприятиме її розповсюдженню.

Метою оновленого Керівництва є надання клініцистам та їхнім пацієнтам рекомендацій, які допоможуть їм у прийнятті раціональних рішень у менеджменті САН, насамперед САН 1- і 2-го типів (САН-1/2). Ключова причина не зосереджуватися на САН з нормальним рівнем С1-INH полягає в тому, що для більшості пацієнтів діагностика неможлива. Генетичний аналіз може виявити лише незначну підгрупу пацієнтів, у кого наявна підозра на це захворювання. Окрім того, деякі дані свідчать, що роль брадикініна як основного медіатора набряку при САН є сумнівною. Це наводить на думку про необхідність повторної оцінки САН з нормальним рівнем С1-INH.

У оновленому документі висвітлено 28 рекомендацій, з яких 7 – нові, 13 – змінені і 8 – залишилися без змін, порівняно з попередньою редакцією документу. Основні питання, висвітлені в цих рекомендаціях:

- Як слід визначати і класифікувати САН?
- Як слід діагностувати САН?

- Як слід лікувати пацієнтів із САН і які варіанти лікування мають використовуватися?
- Які цілі лікування САН?
- Чи має лікування САН відрізнятися у декретованих груп пацієнтів, таких як діти і вагітні/годуючі жінки?
- Як пацієнти із САН повинні стежити за активністю захворювання?

Важливо також зазначити, що доступ до сучасної діагностики й терапії в пацієнтів із САН у певних регіонах світу є обмеженим<sup>14</sup>. Цей перегляд і оновлення рекомендацій мають на меті допомогти змінити це, а також сприяти глобальному використанню рекомендованих методів діагностики й лікування для всіх пацієнтів.

***Коментар робочої групи:** на момент розробки клінічної настанови діагностичні методи, застосовні щодо САН, в Україні переважно доступні в комерційних лабораторіях. Визначення концентрації інгібітора С1-естерази і його активності проводиться виключно в комерційних лабораторіях. Генетичні методи діагностики також доступні лише опосередковано через зарубіжні комерційні лабораторії.*

## **2. Методи**

### *2.1. Вибір ключових питань, формулювання рекомендацій*

Усі автори були призначені до однієї з чотирьох робочих груп, кожна з яких займалася певною предметною областю САН: (1) номенклатура та діагностика, (2) терапія «на вимогу», (3) профілактика та (4) особливі популяції та міркування щодо лікування. По-перше, цільові групи попросили переглянути існуючі рекомендації з попередніх настанов WAO/EAACI щодо САН у їх тематичній області та оцінити ці рекомендації на предмет точності та відповідності поточній практиці.<sup>4,5</sup> Потім членів робочої групи попросили критично переглянути формулювання та оновити його, якщо необхідно. Робочим групам також було запропоновано розглянути, чи потрібні нові рекомендації, і відповідно розробити їх. Цільові групи здійснили пошук і перегляд літератури, пов'язаної з кожною рекомендацією.

У рекомендаціях, наданих у цій настанові, використовуються стандартні формулювання, тобто «ми рекомендуємо» або «ми пропонуємо». «Ми рекомендуємо» відображає наполегливу рекомендацію, маючи на увазі: (1) що всі або майже всі поінформовані люди зроблять такий вибір, (2) що постачальникам медичних послуг потрібно менше часу для прийняття рішень і більше часу для подолання перешкод для їх впровадження та дотримання, і (3) що в більшості клінічних ситуацій рекомендація може бути прийнята як належна. «Ми пропонуємо» відображає слабку рекомендацію, яка означає: (1) що більшість поінформованих людей зробить такий вибір, але значна кількість не зробить, (2) що постачальники медичних послуг і пацієнти повинні будуть приділяти більше часу процесу прийняття рішень. у

порівнянні з сильними рекомендаціями, і (3) що розробка політики може вимагати використання додаткових ресурсів. важливо, ця настанова визнає та має на меті пом'якшити різницю в ресурсах охорони здоров'я для лікування САН між країнами. Рекомендації, наведені в цій настанові, спрямовані на формування оптимального підходу до САН шляхом розробки глобальних стандартів діагностики та лікування САН. Ця інструкція буде діяти протягом наступних 4 років після її публікації, до наступного оновлення та перегляду. Нові ідеї та вдосконалені інструменти, діагностика та лікування, які впроваджуються до наступного перегляду та оновлення цієї настанови, слід використовувати для покращення лікування САН, як тільки вони стануть доступними.

### *2.2. Пошук та огляд літератури*

Для оновлення та перегляду рекомендацій попередньої версії настанови було проведено систематичний пошук літератури з 1 червня 2016 року. Для нових і додаткових рекомендацій (рекомендації 3, 11, 13, 16, 17, 19 і 25), а також для вже існуючих рекомендацій із зміненним формулюванням (рекомендації 1, 2, 4, 5, 7, 9, 10), 12, 14, 18, 21, 22 і 28), повний обшук з 1 січня 1985 року. Релевантну інформацію було взято з виявлених публікацій, а їх якість оцінено за допомогою стандартизованої робочої таблиці, як описано раніше.<sup>4,5</sup> Кожен рукопис/дослідження, включене до настанови, було оцінено з огляду на його методологічну якість (Таблиця 1), і процес пошуку та оцінки літератури тривав під час процесу рецензування та розробки настанови та постійно оновлювався до 19 липня 2021 року.

### *Таблиця 1. Рівні доказовості*

<b>А:</b> рандомізоване подвійне сліпе клінічне дослідження високої якості (наприклад, розрахунок розміру вибірки, блок-схема включення пацієнта, аналіз наміру лікувати [ІТТ] та достатній розмір вибірки)
<b>В:</b> рандомізоване клінічне дослідження меншої якості (наприклад, лише одинарне сліпе, обмежений розмір вибірки: щонайменше 15 пацієнтів в групі дослідження)
<b>С:</b> порівняльне дослідження з серйозними методологічними обмеженнями (наприклад, не сліпе, дуже малий розмір вибірки, без рандомізації) або дані великих відкритих реєстрів
<b>Д:</b> адаптовано з існуючого консенсусного документа або позиції на основі голосування експертних висновків під час консенсусної конференції, доказовість не відноситься до рівнів А-С

### *2.3. Консенсусні процедури*

Консенсус було досягнуто, як описано в попередньому перегляді рекомендацій WAO/EAACI щодо САН, за винятком того, що через пандемію

COVID-19 використовувався онлайн-процес DELPHI, а не консенсусна конференція. Процес DELPHI був застосований за допомогою спеціального програмного забезпечення (Welphi® ; decisioneyes, Лісабон, Португалія). Процес DELPHI є перевіреним підходом до оцінки та уточнення думки групи через повторювані раунди опитування. Анонімність цього процесу є ключовим і дає змогу змінювати погляди протягом процесу, забезпечуючи рівне врахування думок.<sup>15</sup> Група DELPHI складалася з членів групи експертів з правом голосу, включаючи членів керівного комітету. Процес DELPHI проводився в два раунди, у фінальному раунді було досягнуто консенсусу щодо всіх 28 рекомендацій настанови. У 1 турі (22 дні з 11 листопада по 3 грудня 2020 року) та 2 турі (15 днів з 29 січня по 11 лютого 2021 року) взяли участь 53 і 52 учасники відповідно. Усі учасники проголосували за всі запропоновані рекомендації робочих груп; відповідно, абсолютна кількість склала 53 або 52 за всі рекомендації. У раунді 1 рекомендації, розроблені чотирма робочими групами, оцінювали всі учасники за двома варіантами: «Я згоден із текстом і силою рекомендації» або «Я не згоден». Якщо учасники не дійшли згоди, їх просили ввести конкретну пропозицію щодо альтернативного формулювання рекомендації разом з обґрунтуванням запропонованої зміни. Усі учасники мали можливість надати додатковий зворотній зв'язок за допомогою довільних текстових відповідей. Респондентів просили розглянути їх клінічний досвід, підхід до ведення пацієнтів, який вони дотримувалися в своїй практиці, і їхні більш широкі знання про САН. Члени керівного комітету переглянули рекомендації на основі результатів і відгуків, отриманих у раунді 1, і надали відгуки на всі коментарі. підхід до ведення пацієнтів, яким вони користувалися в своїй практиці, а також їх ширші знання про САН.

У раунді 2, щоб отримати консенсус, респондентів запитували, погоджуються вони чи не погоджуються з кожною переглянутою рекомендацією. Сильний консенсус і консенсус були визначені апріорі як згода принаймні >90% і >75% респондентів, і відсоток згоди був зафіксований для кожної рекомендації.<sup>16</sup> Знову ж таки, члени керівного комітету розглянули коментарі, зроблені членами групи експертів і надані їм. Внесок членів експертної групи з обох раундів DELPHI був використаний для розробки остаточної версії тексту настанови, який був схвалений всіма для публікації.

#### *2.4. Презентація рекомендацій*

Кожна рекомендація відображається у полі, яке містить (1) рекомендацію, (2) рівень досягнутого консенсусу та (3) рівень якості даних, які підтверджують рекомендацію.

### **3. Визначення, номенклатура і класифікація**

Ангіоневротичний набряк характеризується транзиторною судинною реакцією глибоких шкірних/ підшкірних тканин або слизових/ підслизових тканин із локально підвищеною проникністю кровоносних судин, що призводить до набряку тканин<sup>17-21</sup>. Розрізняють ангіонабряк, опосередкований брадикініном і/або медіаторами мастоцитів, зокрема



гістаміном (Таблиця 2)<sup>22-26</sup>. АН, зумовлений брадикініном, може бути спадковим або набути. Спадковий ангіоневротичний набряк (САН) може виникати внаслідок дефіциту/дефекту С1 інгібітора (С1-INH) або внаслідок інших механізмів (див. таблицю 2)<sup>27-29</sup>. Різні форми САН розпізнаються та ідентифікуються генетично:

1. САН внаслідок дефіциту білка С1-INH (САН тип 1, САН-1), характеризується низьким антигенним і функціональним рівнем С1-INH;
2. САН внаслідок дисфункції білка С1-INH (САН тип 2, САН-2), характеризується нормальним (або підвищеним) антигенним рівнем білка С1-INH, але низькою його функцією<sup>1,2</sup>;
3. САН із мутацією в гені ХІІ фактора зсідання крові (САН-FXII)<sup>30,31</sup>;
4. САН із мутацією гена ангіопоетину-1 (САН-ANGPT1)<sup>32</sup>;
5. САН із мутацією гена плазміногену (САН-PLG)<sup>33</sup>;
6. САН із мутацією кініногену-1 (САН- KNG1)<sup>34</sup>;
7. САН із мутацією в гені міоферліну (САН-MIOF)<sup>35</sup>;
8. САН із мутацією в гені гепарансульфату 3-О-сульфотрансферази (САН-HS3ST6)<sup>36</sup>.

До того ж, у деяких пацієнтів окремо виділяють САН через невідомі мутації (САН-UNK).

**Коментар робочої групи:** САН з причинами, зазначеними у пунктах 3-6, є надзвичайно рідкісними, всі разом становлячи менше 1% всіх випадків, майже в усіх випадках присутній обтяжений сімейний анамнез. Діагноз їх може бути встановлений лише при генетичному обстеженні. Необгрунтоване встановлення діагнозу “САН через невідомі мутації” можливо через недостатні лабораторні можливості. Враховуючи рідкісність стану, має бути проведено повне лабораторне обстеження, включаючи широкий перелік тестів для диференційної діагностики для виключення інших захворювань (аутоімунними, алергічними, ендокринними та ін.) як причини рецидивних набряків,.

Різні форми САН мають деякі спільні з САН клінічні ознаки і, ймовірно, варіанти терапії<sup>37,38</sup>.

Відомо також кілька типів брадикінін-опосередкованого набутого АН. Основні випадки включають набутий дефіцит С1-INH з низьким С1 інгібітором (НАН-С1-INH) і зумовлений інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту ангіонабряк (іАПФ-АН) (Таблиця 2)<sup>39-44</sup>. Ці типи АН мають деякі спільні з САН клінічні особливості та варіанти лікування.

Таблиця 2. Класифікація ангіоневротичного набряку

АН, викликаний брадикініном				АН, викликаний медіаторами мастоцитів		Медіатор невідомий
C1-INH дефіцит/дисфункція		C1-INH норма		IgE опосередкований	He-IgE опосередкований	Ідіопатичний АН
Вроджений	Набутий	Вроджений	Набутий			
САН-1 САН-2	НАН- C1-INH	САН-пC1-INH (САН-FXII, САН-PLG, САН-KNG1, САН-HS3ST6, САН-ANGPT1 <sup>+</sup> , САН-MYOF <sup>+</sup> , САН-UNK)	іАПФ-АН. АН, індукований іншими препаратами*	АН з анафілаксією. АН з/без уртикарною висипкою (кропив'янка)	АН з/без уртикарною висипкою (кропив'янка)	

Примітки: САН-1: спадковий ангіоневротичний набряк внаслідок дефіциту C1-інгібітора; САН-2: спадковий ангіоневротичний набряк внаслідок дисфункції C1-інгібітора; НАН: набутий ангіонабряк внаслідок дефіциту C1-інгібітора. САН-пC1-INH - САН із нормальним рівнем C1-INH, зумовлені мутаціями FXII (фактор XII), ANGPT1 (ангіопоетин-1), PLG (плазміноген), KNG1 (кініноген), MYOF (міоферлін) і HS3ST6 (гепарансульфат-глюкозамін-3-О-сульфотрансфераза 6) або невідомий (UNK). <sup>+</sup>САН-ANGPT1 і САН-MYOF зумовлені мутаціями, які зачіпають ендотелій судин, і роль брадикініну як медіатора симптомів АН, очевидно, є непрямую або умовною.\* Інші препарати (блокатори рецепторів ангіотензину II, гліптину, інгібітори непрілізину або активатори тканинного плазміногену) потенційно здатні індукувати брадикінінопосередкований АН.

## 4. Патолофізіологія САН

### 4.1. Патолофізіологія САН 1 та САН 2

САН-1/2 – рідкісний автосомний домінуючий стан, який уражає близько 1 на 50 000 осіб<sup>45-48</sup>. САН-1/2 пов'язаний із мутацією в гені SERPING1, який кодує C1-INH<sup>49</sup>. Натепер відомо понад 700 видів мутацій гена SERPING1, асоційованих зі САН-1/2<sup>50</sup>. У близько 20–25% пацієнтів за захворювання відповідає первинна мутація *de novo* SERPING1<sup>51-53</sup>.

C1-INH – інгібітор серинової протеази (SERPIN) і основний інгібітор декількох протеаз комплексу (C1r, C1s і серинова протеаза, асоційована з лектином, що зв'язує манозу (MASP), 1 і 2) і протеаз контактних систем (калікреїн плазми і коагулюючий FXIIa), а також відносно другорядний інгібітор фібрінолітичної протеази плазміну<sup>54-56</sup>.

Основним медіатором набряку при САН-1/2 є брадикінін<sup>3</sup> – низькомолекулярний нанопептид, який генерується, коли активний калікреїн

плазми розщеплює високомолекулярний кініноген (НМВК). Брадикінін швидко метаболізується ендogenousними металопротеазами, серед яких АПФ. Калікреїн плазми активується зі свого неактивного проензиму прекалікреїну фактором протеази XII (FXII), який може легко активуватися при контакті з негативно зарядженими поверхнями. І калікреїн плазми, і FXII інгібуються C1-INH. Підвищена судинна проникність, спровокована вивільненням брадикініну при АН, медіюється через рецептор брадикініну B2<sup>56-61</sup>.

#### 4.2. Патофізіологія САН- C1- INH

САН-nC1-INH – група дуже рідкісних захворювань, клінічні прояви яких дуже схожі на САН-1/2<sup>38</sup>. На сучасному етапі визнано 6 типів САН-nC1-INH на основі ключових мутацій: FXII, ANGPT1, PLG, KNG1, MIOF і HS3ST6<sup>30-36</sup>. Однак у більшості пацієнтів із САН-nC1-INH не можна визначити мутацію гену, а патогенез ще потрібно детально охарактеризувати. Існують клінічні докази, що брадикінін може відігравати суттєву роль при певних типах САН-nC1-INH, особливо у пацієнтів із мутацією FXII і PLG<sup>62,63</sup>, тоді як САН-ANGPT1 і САН-MIOF зумовлені мутаціями, які зачіпають ендотелій судин<sup>35,64</sup>. Хоча САНnC1-INH має певні спільні з САН-1/2 клінічні ознаки і, можливо, варіанти лікування, ці рекомендації зосереджені на САН-1/2.

### 5. Діагностика

САН-1/2 слід запідозрити, якщо у пацієнта в анамнезі наявний рецидивний набряк шкіри (кінцівок, обличчя, геніталій), органів ШКТ (болючі спазми в животі і/або набряк гортані). Ця підозра отримує додаткове підґрунтя, коли пацієнти повідомляють про будь-який або всі з перелічених нижче факторів:

- обтяжений сімейний анамнез (хоча його може не бути у 25% пацієнтів);
- перші епізоди симптомів у дитячому/підлітковому віці;
- рецидивний абдомінальний біль;
- випадок набряку верхніх дихальних шляхів;
- відсутність реакції на антигістамінні лікарські засоби, кортикостероїди або епінефрин;
- наявність продромальних ознак або симптомів перед набряком і/або
- відсутність уртикаріїв.

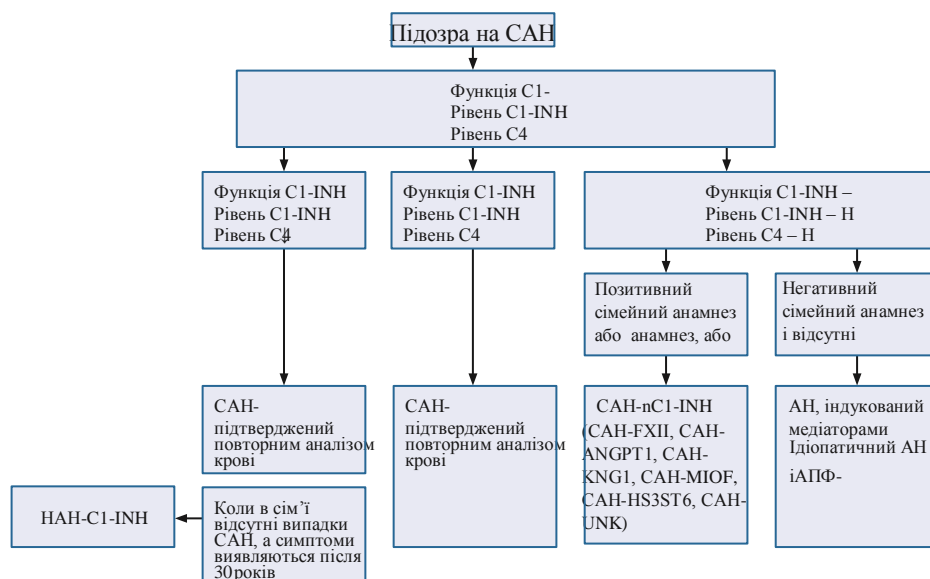
Підозра на САН-1/2 повинна дати запит на лабораторні дослідження для підтвердження діагнозу<sup>10,64,65</sup>.

Визначення функції C1-INH, білка C1-INH і C4 у сироватці/плазмі крові використовують для діагностики САН-1/2 (Рекомендація 1; рис. 1). При проведенні цих трьох тестів діагностична точність виявлення САН-1/2 є вищою порівняно з використанням одного з них<sup>68,69</sup>.

Ця настанова визнає, що доступність і якість тестів на функцію C1-INH, білок C1-INH і C4 відрізняються в усьому світі, що змушує лікарів у деяких країнах адаптувати свій власний діагностичний підхід (наприклад, чутливість



тесту С4 може бути збільшується при взятті крові під час нападу, що виникає, але без покращення специфічності). У країнах, де рекомендовані діагностичні тести недоступні, ці рекомендації слід використовувати, щоб закликати органи охорони здоров'я фінансувати відповідні діагностичні тести для зниження смертності та захворюваності, пов'язаної з САН<sup>14</sup>.



**Рисунок 1. Діагностичне обстеження пацієнтів із підозрою на САН.**

САН-1: спадковий ангіоневротичний набряк внаслідок дефіциту С1-ІНН; САН-2: спадковий ангіоневротичний набряк внаслідок дисфункції С1-ІНН; НАН-С1-ІНН: набутий ангіоневротичний набряк внаслідок дефіциту С1-ІНН; НАЕ-nC1-ІНН: спадковий ангіоневротичний набряк із нормальним рівнем С1-ІНН через мутацію ANGPT1 (ангіопоетину-1), PLG (плазміногену), KNG1 (кініногену), MYOF (міоферліну) та HS3ST6 (гепарансульфату-глюкозаміну 3-О-сульфотрансфераза 6) або невідома (UNK). ІАПФ-АН – ангіоневротичний набряк, індукований інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту,\* інші препарати, такі як блокатори рецепторів ангіотензину II, гліптини, інгібітори непраїлізину або тканини активатори плазміногену можуть індукувати опосередкований брадикініном АН.

При САН-1, який охоплює близько 85% пацієнтів із САН, концентрація і функція С1-ІНН є низькими (<50% від норми); (Таблиця 3). При САН-2 концентрація С1-ІНН є нормальною або підвищеною, тоді як функція С1-ІНН знижена (<50% норми). Рівень С4 у пацієнтів із САН-1/2 зазвичай низький, але його чутливість і клінічна специфічність як маркера САН є обмеженими<sup>66,67,69-71</sup>. Саме тому його визначення з метою лише діагностичного скринінгу САН-1/2 не рекомендовано.

Рівень С3-компонента комплементу при САН зазвичай нормальний, відповідно, його визначення недоцільне. Секвенування гена SERPING1 може бути доцільним при обстеженні деяких пацієнтів із САН-1/2 (у тому числі при пренатальній діагностиці), проте біохімічний аналіз на С1-ІНН ефективний і менш дороговартісний, ніж генетичне тестування<sup>70</sup>. Секвенування ДНК може пропустити мутації, які призводять до утворення

прихованих ділянок сплайсингу. Проведення генетичного тестування може бути доцільним у конкретних випадках, наприклад, при мозаїчних формах, для того щоб провести коректну генетичну консультацію<sup>72,73</sup>.

**Таблиця 3. Типовий діагностичний лабораторний профіль у пацієнтів з САН- 1/2**

	Функція C1- INH	Рівень білка C1- INH	Рівень білка C4
САН-1	↓	↓	↓
САН-2	↓	Н/↑	↓

**Примітка:** Н – норма. Найбільш простим параметром є оцінка функції C1-INH, яка є низькою в САН-1 і 2. Для повсякденних діагностичних цілей доступні три комерційні набори тестів. Зчитування відбувається через хромогенні субстрати або утворення комплексів C1-INH-C1s. Для видимої функції C1-INH зчитування має значення. Тільки кваліфіковані лабораторії можуть дати правильну інтерпретацію результатів. У САН-1 концентрація інгібіторного білка низька (<50% нормального середнього), тоді як у САН-2 концентрація нормальна або підвищена.

#### Рекомендація 1

**Рекомендовано** проведення аналізу крові на рівень функції C1INH, білка C1-INH і C4 у всіх пацієнтів із підозрою на САН-1/2

Згода 92%, рівень доказовості (РД) D

**Коментар робочої групи:** на момент розробки даної клінічної настанови в Україні визначення концентрації і функції інгібітора C1-естерази доступне лише в комерційних лабораторіях. Тим не менше, з метою підвищення точності діагностики бажаним є використання саме комплексного підходу із визначенням всіх трьох показників.

Результати досліджень, які вказують на САН-1/2, повинні бути підтверджені повторно, в ідеалі – в сертифікованій лабораторії (Рекомендація 2). Те саме стосується і суперечливих результатів дослідження<sup>68</sup>. САН призводить до численних довічних наслідків для пацієнтів та членів їх родини, саме тому діагноз повинен бути підтверджений (див. рисунок 1). Тести на C1-INH у багатьох лабораторіях проводяться нечасто, що створює ризик хибнопозитивних і хибнонегативних результатів, який зменшується повторним тестуванням. Більш надійні тести знаходяться на стадії розробки<sup>71</sup>. Рекомендація стосовно повторного визначення функції C1-INH, вмісту білка C1-INH і C4 стосується лише початкового діагнозу САН. **Важливо зауважити, що проведення повторного тестування в пацієнтів із позитивними результатами не повинно відкладати призначення терапії.**

## Рекомендація 2

**Рекомендовано** проведення повторного тестування на визначення функції C1-INH, білка C1-INH і C4 пацієнтам з попередньо позитивними результатами з метою підтвердження діагнозу САН-1/2

Згода 87%, РД D

*Коментар робочої групи:* Для верифікації діагнозу САН 1 або 2 типу варто отримати два результати, що вказують на знижену концентрацію або функцію C1-INH. Після встановлення остаточного діагнозу САН-½ моніторинг лабораторних показників протягом життя не показаний.

## 6. Диференційна діагностика

Диференційна діагностика САН-1/2 охоплює інші форми САН, наприклад, НАН-C1-INH, іАПФ-АН, АН, опосередкований медіаторами мастоцитів (у пацієнтів із хронічною спонтанною кропив'яркою (ХСК) без папул, алергічний АН), а також ідіопатичний АН (див. таблицю 2)<sup>22, 52, 74</sup>. Через те, що патофізіологія та лікування різних форм САН відрізняються від САН-1/2, важливо встановити правильний діагноз захворювання. На сучасному етапі САН-nC1-INH можна діагностувати лише за допомогою генетичного аналізу. Так, сучасні рекомендації регламентують пацієнтам із нормальним рівнем і функцією C1-INH проводити генетичне тестування (Рекомендація 3), яке охоплює САН-FXII, САН-ANGPT1, САН-PLG, САН-KNG1, САН-MIOF та САН-HS3ST6<sup>30-36</sup>. Додаткові мутації, ймовірно, будуть виявлені в майбутньому, і їх слід включити до генетичної діагностики САН<sup>75</sup>. Ця настанова спрямована на те, щоб рекомендовані діагностичні процедури, наприклад, генетичне тестування, використовувалися там, де вони доступні, і щоб інші варіанти були розглянуті там, де рекомендовані процедури недоступні. Сімейний анамнез є важливим інструментом для ідентифікації пацієнтів з САН-nC1-INH<sup>76</sup>.

## Рекомендація 3

**Рекомендовано** пацієнтів із підозрою на САН і нормальним рівнем і функцією C1-INH досліджувати на наявність відомих мутацій, що лежать в основі САН-nC1-INH

Згода 91%, РД D

*Коментар робочої групи:* Генетичне тестування на наявність відомих мутацій, що лежать в основі САН-nC1-INH, в Україні доступне лише на базі комерційних лабораторій з необхідністю направлення зразків крові для дослідження за кордон.

НАН-С1-ІНН, тобто рецидивний АН внаслідок набутого дефіциту С1-ІНН, зустрічається рідше, ніж САН-1/2. Симптоми при НАН-С1-ІНН нагадують симптоми при САН-1/2, а базовий діагностичний лабораторний профіль (функція С1-ІНН, білок С1-ІНН, С4) не відрізняється від САН-1. Відмінності полягають у появі перших проявів у пізнішому віці, первинних захворюваннях, таких як лімфома або доброякісна моноклональна гаммапатія (MGUS), нерегулярних конституціональних симптомах (В-симптоми) і часто зниженому рівні С1q<sup>39,44,77,78</sup>.

Визначення рівня С1q слід проводити при обстеженні пацієнтів на НАН-С1-ІНН, особливо це стосується осіб, які мають новий епізод АН після 30 років і обтяжену спадковість. При САН рівень С1q практично завжди лишається нормальним<sup>44</sup>, тоді як при НАНС1-ІНН у 75% пацієнтів він знижений<sup>79</sup>. Рівень С1q при НАН-С1-ІНН може бути нормальним, зокрема в пацієнтів, які приймають анаболічні андрогени. Багато пацієнтів із НАН-С1-ІНН мають авто імунні антитіла, які дезактивують С1-ІНН<sup>77,80</sup>.

Пацієнти зі встановленим іАПФ-АН повинні бути обстежені на наявність САН-1/2, оскільки розвиток епізодів АН після початку лікування іАПФ може вказувати на наявність раніше безсимптомного САН<sup>81</sup>.

Рецидивний АН, опосередкований мастоцитами, часто асоціюється з інтенсивним свербіжем і висипаннями в пацієнтів із ХСК. У деяких пацієнтів ХСК не розвивається, і клінічно у них наявний лише АН<sup>24,86</sup>. Важливо також зазначити, що ХСК є поширеним явищем і може спостерігатись і в пацієнтів із САН<sup>87,88</sup>. Таким чином, поява уртикарій не обов'язково виключає діагноз САН, і навпаки, відсутність уртикарій не виключає опосередкований мастоцитами АН<sup>89</sup>.

Неседативний антигістамінний препарат у стандартних/ вищих за стандартні дозах, окремо або в комбінації з омалізумабом або імуномодуляторами, такими як циклоспорин, можуть запобігти розвитку АН в пацієнтів із ХСК<sup>86,90</sup>. Оскільки ангіоневротичний набряк, опосередкований тучними клітинами, є набагато більш поширеним, ніж САН-1/2, терапія за потребою антигістамінними препаратами та, якщо необхідно, адреналіном і кортикостероїдами показана, коли діагноз ще не встановлено, а анамнез, здається, не відповідає САН<sup>91-93</sup>.

### **7. Лікування епізодів САН «на вимогу»**

Ураження ВДШ при САН може призвести до асфіксії<sup>94-97</sup>. Абдомінальні напади супроводжуються інтенсивним больовим синдромом, і їх перебіг є тяжким<sup>98-100</sup>. Периферичні набряки, наприклад, які зачіпають кисті чи ступні, призводять до порушення функції<sup>101</sup>. Усі ці наслідки епізодів САН можна звести до мінімуму за допомогою лікування «на вимогу»<sup>102,103</sup> (ondemand treatment; Рекомендація 4).

#### **Рекомендація 4**

**Рекомендовано** при всіх епізодах АН розглядати лікування «на вимогу»

Згода 98%, РД D
-----------------

**Коментар робочої групи:** Під лікуванням “на вимогу” слід розуміти лікування будь-якого нападу ангіоневротичного набряку, що розвивається.

При ураженні або ризику ураження ВДШ лікування «на вимогу» є обов’язковим (Рекомендація 5)<sup>104-106</sup>.

<b>Рекомендація 5</b>
-----------------------

<b>Рекомендовано</b> лікувати будь-який епізод АН, який зачіпає або потенційно вражає ВДШ
---

Згода 100%, РД D
------------------

Рання терапія епізодів САН концентратом С1-ІНН, екаллантидом або ікатібантом забезпечує кращу відповідь на лікування, ніж більш пізня терапія. Відповідно, рекомендовано лікувати епізоди САН якомога раніше (Рекомендація 6)<sup>107-110</sup>.

<b>Рекомендація 6</b>
-----------------------

<b>Рекомендовано</b> епізоди САН лікувати якомога раніше
--

Згода 100%, РД В
------------------

**Коментар робочої групи:** Для самостійного введення препаратів С1-інгібітора пацієнтам бажано пройти спеціальне навчання.

Раннє втручання асоціюється з коротшим періодом згладжування симптомів і коротшою загальною тривалістю епізодів, незалежно від тяжкості епізоду<sup>110,111</sup>. Оскільки рання терапія застосовується самостійно, всім пацієнтів із САН-1/2 потрібно проводити навчання домашньому лікуванню і самостійному застосуванню терапії. У багатьох пацієнтів значній кількості нападів передують продромальні симптоми, а в деяких це може бути можливістю лікування до нападу. Специфіка продромів досі невідома, і це може призвести до надмірного використання терапії «на вимогу»<sup>112-115</sup>. Усі концентрати С1-ІНН та ікатібант ліцензовані для самостійного використання, хоча прийняті інструкції до застосування відрізняються в різних частинах світу<sup>116-120</sup>.

Препаратами першої лінії при лікуванні нападів САН-1/2 є ікатібант, екаллантид і внутрішньовенний С1-ІНН (Рекомендація 7)<sup>121-126</sup>. Якщо препарати першої лінії недоступні, препаратом другої лінії є об’єднана плазма, оброблена методом «розчинник-детергент» (solvent detergent-treated plasma – SDP). Якщо SDP недоступна, тоді епізоди слід лікувати свіжозамороженою плазмою, якщо в наявності є безпечна партія<sup>127-129</sup>. Ми не



рекомендуємо використовувати антифібринолітики (наприклад, транексамову кислоту) чи андрогени (наприклад, даназол) для лікування епізодів САН «на вимогу»<sup>130</sup>, оскільки ці препарати є неефективними або малоефективними.

### 7.1. *Терапія «на вимогу» концентратом С1-ІНН*

Терапія плазмовим або рекомбінантним концентратом С1-ІНН замінює дефіцитний/дисфункціональний білок у пацієнтів із САН-1/2. Екзогенний концентрат С1-ІНН діє на ті ж мішені, що й ендogenous С1-ІНН. Терапія призводить до підвищення рівня С1-ІНН у плазмі крові і забезпечує кращу регуляцію всіх каскадних систем, що беруть участь у виробництві брадикініну під час епізодів хвороби<sup>105,122,131-133</sup>. Одна одиниця концентрату С1-ІНН відповідає середній кількості С1-ІНН, яка міститься в 1 мл нормальної плазми. Для лікування «на вимогу» ефективним є лише внутрішньовенне введення С1-ІНН<sup>134-136</sup>.

Концентрат С1-ІНН (pdC1-ІНН) отримують із плазми шляхом сепарації С1-ІНН із кріозбідненої плазми людини методом адсорбції і преципітації, очищення, пастеризації і вірусної фільтрації. На сучасному етапі існує два концентрати pdC1-ІНН для лікування САН-1/2 «на вимогу» – В erinert (CSL Behring) і Cinryze (Takeda). Прийняті інструкції до застосування відрізняються в різних частинах світу. Середній період напіврозпаду плазми для pdC1-ІНН довший за 30 год<sup>134-138</sup>. Дані літератури підтверджують безпеку і переносимість усіх існуючих pdC1-ІНН, тоді як дані про розвиток побічних реакцій нечисленні. Ризик алергічної реакції дуже незначний. Застосування pdC1-ІНН не асоціюється з передачею гепатиту В чи С, а також вірусів імунодефіциту людини<sup>139-142</sup>.

Рекомбінантний С1-ІНН Ruconest (Pharming) – єдиний існуючий рекомбінантний С1-ІНН людини (rhC1ІНН). Спосіб дії ідентичний до такої pdC1-ІНН. RhC1ІНН показаний для лікування «на вимогу» всіх типів САН у дорослих і дітей ( $\geq 2$  років)<sup>125,143</sup>. Його отримують з молока трансгенних кроликів за допомогою 3-етапної процедури очищення, включаючи катіонообмінну хроматографію, аніонообмінну хроматографію та афінну хроматографію. Схоже, що диференціальне глікозилювання Ruconest відносно білка людини зменшує період напіввиведення з плазми приблизно до 3 годин<sup>144-146</sup>. Дані про безпеку контрольованих і неконтрольованих досліджень rhC1-ІНН підтверджують сприятливий профіль безпеки. Передача вірусів людині не викликає занепокоєння<sup>147-149</sup>.

### 7.2. *Терапія «на вимогу» інгібітором калікреїну екаллантидом*

Інгібітор калікреїну екаллантид (Kalbitor, Takeda) ліцензований тільки в США для лікування «на вимогу» всіх типів епізодів САН-1/2 у пацієнтів віком  $\geq 12$  років<sup>118,150</sup>. Пригнічення активності калікреїну інгібує розщеплення високомолекулярного кініногену до брадикініну, а також наступну активацію FХIIa, пригнічуючи механізм позитивного зворотного зв'язку, що призводить до додаткового вироблення калікреїну.

Екаллантид – рекомбінантний білок, який складається з 60 амінокислот, виробляється шляхом експресії у дріжджах *Pichia pastoris* і має період

напіввиведення з плазми 2 год. Ключовою проблемою безпеки екаллантиду є той факт, що препарат здатен спричинювати серйозні реакції гіперчутливості, у тому числі анафілаксію, яку було зафіксовано в 3–4% пацієнтів. Саме тому терапію цим препаратом рекомендовано здійснювати під суворим наглядом лікаря, з наявністю відповідних засобів для лікування анафілаксії<sup>118,123,151,152</sup>.

### 7.3. Терапія «на вимогу» антагоністом рецептора брадикініну

Терапія «на вимогу» антагоністом рецептора брадикініну В2 ікатібантом.

Брадикінін зв'язується з рецептором брадикініну В2 і стимулює його, тим самим опосередковує вазодилатацію і підвищену проникність капілярів<sup>153-155</sup>. Ікатібант (Firazyr, Takeda), синтетичний пептид, який містить 10 амінокислот, являє собою специфічний селективний конкурентний антагоніст рецептора брадикініну В2, який запобігає зв'язуванню брадикініну з його рецептором. Ікатібант показаний для самостійного застосування при лікуванні «на вимогу» при всіх типах САН у дорослих і дітей<sup>120</sup>. Період напіввиведення ікатібанту з плазми становить 1–2 год. Більшість нападів САН усувається за допомогою однією ін'єкції ікатібанту<sup>156</sup>. Безпека і переносимість ікатібанту хороші, хоча інколи розвивається перехідна реакція в місці ін'єкції (еритема, папула, свербіж і відчуття печії). Повідомлень про алергічні реакції не надходило<sup>121,157-159</sup>.

#### Рекомендація 7

**Рекомендовано** лікувати епізоди САН С1-INH екаллантидом або ікатібантом

Згода 96%, РД А

*Коментар робочої групи: станом на 01.10.2022 лікарські засоби за міжнародними непатентованими назвами екаллантид та ікатибант в Україні не зареєстровані.*

Клінічний перебіг епізодів САН є непрогнозованим. Сучасні дані свідчать, що АН гортані може призвести до смерті пацієнта, тому при менеджменті пацієнтів цієї групи слід бути вкрай обережними<sup>97,104-016</sup>. Сучасні рекомендації регламентують розглядати набряк гортані при САН як невідкладний стан. Кардинально важливим є швидке лікування САН за допомогою невідкладної медикаментозної терапії; крім того, слід підготуватися до невідкладних процедур, у тому числі до відновлення прохідності ВДШ, якщо розвиватиметься дихальна недостатність. При прогресувальному набряку ВДШ рекомендовано розглядати інтубацію або хірургічне втручання ще на ранньому етапі медичної допомоги (Рекомендація 8)<sup>160,161</sup>.

**Рекомендація 8**

**Рекомендовано** при прогресувальному набряку ВДШ на ранньому етапі розглядати інтубацію або хірургічне втручання

Згода 100%, РД D

*7.4. Забезпечення пацієнтів із САН лікарськими засобами «на вимогу»*

САН є непередбачуваним, і будь-яка атака може супроводжуватися наступною короткою послідовністю. Рекомендовано, щоб усі пацієнти із САН мали змогу отримувати лікарські засоби в кількості, достатній для лікування принаймні двох нападів (Рекомендація 9)<sup>162</sup>. Також важливо враховувати, що пацієнти з частими епізодами САН потребують більшої кількості лікарських засобів.

**Рекомендація 9**

**Рекомендовано** всім пацієнтам мати лікарські засоби в кількості, достатній для лікування принаймні двох нападів САН, а також завжди мати ліки при собі

Згода 100%, РД D

**8. Короткострокові профілактичні заходи**

Лікування пацієнтів із САН, спрямоване на мінімізацію ризику розвитку нападів, індукованих певними ситуаціями, називається короткостроковою профілактикою, яку іноді також називають ситуативною.

Загальновідомо, що хірургічні, стоматологічні та інші втручання, пов'язані з механічним впливом на верхні відділи ШКТ і ВДШ (наприклад, ендотрахеальна інтубація, бронхоскопія чи езофагогастроуденоскопія), можуть спровокувати розвиток АН поблизу ділянки втручання. АН, пов'язаний з такими процедурами, зазвичай розвивається протягом перших 48 год. Так, після екстракції зуба в більш ніж третини пацієнтів без проведення передпроцедурної профілактики може розвиватися локальний АН, 50% набряків настають у перші 10 год, а 75% – у перші 24 год<sup>163-168</sup>. Передпроцедурна профілактика зменшує ризик розвитку АН після згаданих вище втручань. Тому, ми рекомендуємо застосування короткострокових профілактичних заходів перед будь-якими втручаннями або подіями, які асоціюються з підвищеним ризиком розвитку АН (Рекомендація 10)<sup>165, 168-171</sup>.

**Рекомендація 10**

**Рекомендовано** розглянути короткострокову профілактику перед медичними, хірургічними або стоматологічними процедурами, а також іншими подіями, які можуть спричинити АН

Згода 94%, РД С



Рекомендовано використовувати pdC1-INH як препарат першої лінії для короткострокової профілактики (Рекомендація 11)<sup>165,166,168,170,172</sup>, хоча доказів стосовно його ефективності недостатньо. Звіти про випадки та серії свідчать про те, що ангіоневротичний набряк може виникнути навіть після відносно незначних процедур, незважаючи на профілактику<sup>163,166</sup>. Проте, кілька звітів документують зниження частоти ангіоневротичного набряку як у дорослих, так і у дітей при внутрішньовенному введенні pdC1-INH як препроцедурної профілактики, і відповідь, здається, залежить від дози<sup>165,166,169,170</sup>. Тому, препроцедурна профілактика за допомогою внутрішньовенного концентрату pdC1-INH, рекомендована для всіх медичних, хірургічних і стоматологічних процедур, пов'язаних з будь-яким механічним впливом на верхні відділи травного тракту. Внутрішньовенний концентрат pdC1-INH слід використовувати для препроцедурної профілактики якомога ближче до початку процедури. Інструкції з використання препарату можуть відрізнятися в різних країнах<sup>116,117</sup>. Більшість фахівців застосовують pdC1-INH у дозі 1000 од. або 20 од./кг. Деякі нещодавні дані свідчать про переваги короткострокової профілактики rhC1-INH, оскільки вона знижує частоту нападів САН після процедури порівняно з контрольними процедурами без профілактики<sup>171</sup>. Це можна розглянути, якщо внутрішньовенний pdC1-INH недоступний.

### Рекомендація 11

**Рекомендовано** використовувати pdC1-INH як препарат першої лінії для короткострокової профілактики

Згода 91%, РД С

Свіжозаморожена плазма може застосовуватися для короткострокової профілактики, але вона не настільки безпечна, як концентрат pdC1-INH, і є засобом другої лінії через більший ризик передачі гемоконтактних захворювань і алосенсибілізації<sup>7,11,169,173-176</sup>.

Атенуйовані андрогени (наприклад, даназол) в минулому рекомендувалися для препроцедурної профілактики як альтернативний препарат концентратам pdC1-INH<sup>170</sup>, проте на сучасному етапі pdC1-INH є препаратами вибору<sup>166</sup>. Часті короткі курси атенуйованих андрогенів можуть призвести до розвитку побічних ефектів, асоційованих із тривалим застосуванням. Для планової препроцедурної профілактики андрогени застосовують протягом 5 днів до і 2–3 днів після втручання.

Транексамова кислота застосовувалася для препроцедурної профілактики в минулому, але більшість експертів робочої групи її не рекомендують<sup>7,11,169,173-175</sup>. Навіть за умови застосування всіх можливих препроцедурних профілактичних заходів «проривні» напади все одно

можуть наставати, тому пацієнти мають перебувати під спостереженням, а лікування «на вимогу» має бути доступним<sup>11,165,166,173,176</sup>.

Можливо, у пацієнтів із повною відповіддю на ефективну довгострокову профілактику, наприклад, підшкірне введення С1-INH, ланаделумабу або беротралстату, слід проводити інакше. Наразі не можна дати жодних рекомендацій щодо цього, оскільки бракує даних. Ми заохочуємо дослідження та звіти про необхідність короткострокової профілактики у пацієнтів, які проходять довгострокову профілактику.

На додаток до медичних втручань у пацієнтів може розвинути специфічний АН, асоційований із певними життєвими ситуаціями, наприклад, розвиток набряку можуть спровокувати емоційні стреси. На сучасному етапі відсутні контрольовані клінічні дослідження, ретроспективні огляди й опитування стосовно специфічного АН. Тим не менш, подібний підхід до короткострокової профілактики має розглядатися у випадках, коли пацієнт потрапляє в ситуації (тригери), що здатні підвищити ризик розвитку АН в конкретного пацієнта (Рекомендація 12)<sup>4,176,177</sup>.

### Рекомендація 12

**Пропонуємо** розглянути питання щодо доцільності короткострокової профілактики, перед тим як пацієнт стикнеться зі специфічними ситуаціями, що здатні спровокувати розвиток АН

Згода 90%, РД D

## 9. Довгострокова профілактика (LTP)

Ключова мета довгострокової профілактики при САН полягає в досягненні повного контролю захворювання і нормалізації якості життя пацієнтів (Рекомендація 13)<sup>178</sup>. Наразі цього можна досягти лише за допомогою довгострокового профілактичного лікування, яке також називають довгостроковою профілактикою (long term prophylaxis – LTP), яка полягає в регулярному застосуванні лікарських засобів, що зменшують тягар захворювання, запобігаючи розвитку епізодів АН.

### Рекомендація 13

**Рекомендовано**, щоб метою лікування було досягнення повного контролю захворювання і нормалізація якості життя пацієнтів

Згода 100%, РД D

Повний контроль над хворобою для пацієнтів з САН означає відсутність нападів. За останні роки з'явилося кілька нових LTP методів лікування. Ці методи лікування значно зменшують частоту нападів, і багато пацієнтів досягають повної відповіді. Окрім досягнення повного контролю захворювання, лікування LTP має бути спрямоване на нормалізацію життя

пацієнта. Вплив САН на якість життя, пов'язану зі здоров'ям, добре задокументований, як і зменшення погіршення якості життя за допомогою сучасних варіантів лікування<sup>126,179-183</sup>. Наявність сучасних профілактичних методів лікування, персоналізованого лікування захворювання та інструментів для вимірювання його результату означає, що повний контроль САН зараз є реальною можливістю для багатьох пацієнтів<sup>184-193</sup>.

LTP має підбиратись індивідуально і розглядатися для всіх пацієнтів із САН-1/2 з урахуванням активності захворювання, якості життя пацієнта, доступності медичної допомоги, а також неможливості досягти адекватного контролю захворювання за належної терапії («на вимогу»). Саме тому ми рекомендуємо оцінювати пацієнтів із САН щодо LTP під час кожного огляду, визначати активність захворювання, навантаження, контроль, а також переваги для пацієнта (Рекомендація 14)<sup>182,194-201</sup>.

#### Рекомендація 14

**Рекомендовано**, щоб у всіх пацієнтів під час кожного огляду проводилась оцінка на предмет LTP з урахуванням активності захворювання, навантаження і контролю, а також побажань пацієнта

Згода 96%, РД D

Оскільки всі ці фактори можуть з часом змінюватися, усіх пацієнтів слід оцінювати на предмет LTP під час кожного огляду, мінімум раз на рік. Метою LTP є досягнення повного контролю захворювання при спробі мінімізувати навантаження і побічні ефекти. Успішна LTP потребує високої прихильності, тому слід брати до уваги побажання пацієнта. Це вимагає відповідного та всебічного спілкування лікаря з пацієнтом та виділення для цього часу.

Пацієнтів, що отримують LTP, потрібно регулярно оглядати на предмет ефективності і безпеки лікування, а дозування і/або інтервал терапії повинен коригуватися відповідно до клінічної реакції. набряк ВДШ та інші епізоди можуть наставати, незважаючи на проведення LTP<sup>195,197,202-207</sup>. Тому всі пацієнти, які приймають LTP, повинні мати також препарати для лікування «на вимогу» (концентрат С1-INH, екаллантид або ікатібант), згідно з Рекомендацією 7<sup>6-8,208-212</sup>.

##### *9.1. LTP із застосуванням С1- INH, отриманого з плазми*

Отриманий з плазми С1-INH на сьогодні є препаратом першої лінії для LTP, рекомендований для запобігання розвитку епізодів САН (Рекомендація 15)<sup>126,197,205,213-216</sup>. Прийняті інструкції до застосування відрізняються в різних частинах світу. Введення доз слід здійснювати двічі на тиждень на основі періоду напіврозпаду pdC1INH. Дозування і/або частота можуть потребувати корекції для досягнення оптимальної ефективності<sup>126,217-220</sup>.

Недавні дослідження показують, що підшкірне введення pdC1-INH двічі на тиждень у дозі 60 ОД на кілограм маси тіла забезпечило дуже хороші та

дозозалежні профілактичні ефекти щодо виникнення нападів САН<sup>205</sup>. Підшкірний шлях може забезпечувати більш зручне введення, а також підтримувати покращену рівноважну концентрацію С1-INH у плазмі крові порівняно з ЛТР із внутрішньовенним введенням С1-INH, що дозволяє краще контролювати симптоми<sup>221-224</sup>.

### Рекомендація 15

**Рекомендовано** використовувати pdC1-INH як препарат першої лінії для ЛТР

Згода 87%, РД А

*Коментар робочої групи: в Україні вакцинація проти гепатиту В внесена до Національного календаря щеплень. Вакцинацію проти гепатиту А пропонуємо розглядати як “рекомендовану” згідно з Національним календарем щеплень.*

Загалом слід розглянути можливість відповідної вакцинації проти гепатиту А та В для пацієнтів, які регулярно/повторно вводять препарати, отримані з плазми крові людини, включаючи інгібітор С1<sup>140,141</sup>. Було показано, що рутинна профілактика за допомогою pdC1-INH є безпечною та ефективною, і вона покращує якість життя пацієнтів із відносно частими нападами САН порівняно з гострим лікуванням окремих нападів САН<sup>210,222,223,225-227</sup>.

ТромбоеMBOLічні явища внаслідок застосування концентрату С1-INH при САН трапляються рідко, і пацієнти, у яких виникають такі явища, часто мають основні фактори ризику тромбоеMBOLії (наприклад, імплантовані центральні венозні катетери)<sup>228-233</sup>. Немає відомих взаємодій з іншими лікарськими засобами. Тахіфілаксія здається рідкісною: лише одне повідомлення про збільшення доз, необхідних для запобігання нападам, коли концентрат С1-INH регулярно використовується для профілактики<sup>234</sup>.

#### 9.2. ЛТР із застосуванням ланаделумабу

Ланаделумаб – моноклональне антитіло, інгібітор тканинного калікреїну, рекомендований для підшкірних ін'єкцій. Ланаделумаб визнаний одним із кращих препаратів для ЛТР, показаний для профілактики епізодів САН через його високу ефективність (Рекомендація 16)<sup>195,235-237</sup>. Рекомендована доза ланаделумабу зазвичай становить по 300 мг кожні 2 тижні, однак можна розглядати і 4-тижневий інтервал у випадку, коли стан пацієнта добре контролюється (наприклад, відсутні епізоди набряків)<sup>196,238</sup>.

### Рекомендація 16

**Рекомендовано** використовувати ланаделумаб як препарат першої лінії для ЛТР

Згода 89%, РД А

**Коментар робочої групи:** станом на 01.10.2022 лікарський засіб за міжнародною непатентованою назвою ланаделумаб в Україні не зареєстровано.

### 9.3. LTP із застосуванням беротралстату

Беротралстат – інгібітор калікреїну, механізм дії якого полягає у зв'язуванні з калікреїном і пригніченні його протеолітичної активності. Беротралстат визнаний одним із кращих препаратів для LTP, що запобігає розвитку епізодів САН, а також є пероральний препаратом (Рекомендація 17)<sup>206,239,240</sup>. Зазвичай беротралстат призначають у дозі 150 мг перорально під час їди, з можливим титруванням дози до 110 мг за наявності печінкової недостатності, застосування Р-глікопротеїну або інгібіторів BCRP (білок резистентності раку молочної залози; міжлікарська взаємодія) або якщо пацієнти відчувають симптоми з боку ШКТ (наприклад, абдомінальний біль, блювання, діарея) при дозі 150 мг<sup>241</sup>. Беротралстат виглядає безпечним, причому найпоширенішими побічними ефектами є шлунково-кишкові реакції, включаючи біль у животі, блювоту та діарею, які частіше спостерігалися у пацієнтів, які отримували 150 мг проти 110 мг або плацебо<sup>240</sup>. Ці реакції зазвичай виникали одразу після початку лікування беротралстатом, з часом ставали рідшими і, як правило, зникали самостійно<sup>242,243</sup>.

### Рекомендація 17

**Рекомендовано** використовувати беротралстат як препарат першої лінії для LTP

Згода 81%, РД А

**Коментар робочої групи:** станом на 01.10.2022 лікарський засіб за міжнародною непатентованою назвою беротралстат в Україні не зареєстровано.

Загалом рекомендації регламентують застосування будь-якого з трьох перелічених препаратів першої лінії (pdC1-INH, ланаделумаб або беротралстат) для тривалого профілактичного лікування пацієнтів із САН-1/2<sup>126,205,235,240</sup>. Якщо доступними є всі три препарати першої лінії, вибір має здійснюватися шляхом спільного прийняття рішень лікар–пацієнт<sup>244</sup>.

Ця настанова заохочує дослідження, які порівнюють ефективність і безпеку препаратів першої лінії LTP та ідентифікують предиктори відповіді на лікування. Наразі недостатньо доказів, щоб рекомендувати один із цих трьох варіантів лікування, як перевага одного над іншим. Якщо жоден із трьох рекомендованих препаратів першого ряду LTP недоступний, зусилля



мають бути спрямовані на те, щоб це змінити. Альтернативні варіанти ЛТР, за відсутності всіх трьох препаратів першого ряду ЛТР, включають використання внутрішньовенного рекомбінантного С1-ІНН не за призначенням<sup>245</sup>.

Важливо, що лікування ЛТР першої лінії слід розпочинати відповідно до схвалення\*. Для ланаделумабу та певною мірою для С1-ІНН адаптація дози та/або інтервалу лікування після досягнення повної відповіді може зменшити навантаження на лікування<sup>196,219,220</sup>. Зміни дози або інтервалів лікування повинні ґрунтуватися на даних, отриманих за допомогою оцінки результатів, про які повідомляють пацієнти. Поганий контроль повинен спонукати до оптимізації лікування, включаючи розгляд питання про заміну препарату ЛТР для підвищення ефективності<sup>198,201,246,247</sup>.

**Коментар робочої групи:** \* мається на увазі схвалення терапії лікуючим лікарем спільно з пацієнтом.

#### 9.4. ЛТР із застосуванням андрогенів

Атенуєвані андрогени традиційно застосовують для ЛТР САН-1/2<sup>248-252</sup>. Результати попередніх досліджень продемонстрували, що похідні андрогенів при пероральному прийомі є ефективними засобами профілактики розвитку епізодів АН<sup>248,253</sup>. Однак терапія із застосуванням андрогенів повинна розглядатися критично, особливо з огляду на їх несприятливі андрогенні і анаболічні ефекти, взаємодію з іншими лікарськими засобами і протипоказання. Побічні ефекти, асоційовані із застосуванням андрогенів, є численними і зачіпають більшість пацієнтів; іншими словами, відсутність побічних ефектів є винятком<sup>250,254</sup>. Швидше за все, розвиток побічних ефектів є дозозалежним.

Вірилізація – найтяжче ускладнення в жінок, яке охоплює симптомокомплекс: порушення менструального циклу (аж до аменореї), знижене лібідо, гірсутизм, набір ваги, головний біль, міалгія, депресія та акне<sup>255-257</sup>. Також андрогени можуть призвести до вірилізації жіночого плода, відповідно, їх застосування абсолютно протипоказане під час вагітності<sup>258,259</sup>.

У дітей і підлітків терапія андрогенами може вплинути на природні процеси росту і дозрівання. До того ж андрогени мають численні протипоказання і демонструють взаємодію з багатьма іншими лікарськими засобами (наприклад, статинами, антидепресантами)<sup>211,260,261</sup>.

При ЛТР із застосуванням андрогенів обов'язкове ретельне спостереження. На додачу до клінічних аналізів, оглядів і опитування пацієнта рекомендовано раз на півроку проводити аналізи крові і сечі (стандартний тест-смужка для аналізу сечі), і не рідше ніж раз на рік – УЗД печінки<sup>211,260,262,263</sup>. Враховуючи всі ризики, асоційовані із застосуванням андрогенів, вони не рекомендовані як препарати першої лінії (Рекомендація 18)<sup>252,264</sup>.

### Рекомендація 18

**Рекомендовано** використовувати андрогени як препарати другої лінії для ЛТР

Згода 89%, РД А

*Коментар робочої групи: станом на 01.10.2022 лікарський засіб за міжнародною непатентованою назвою даназол в Україні не зареєстровано.*

Доза андрогенів, необхідна для контролю нападів САН, може коливатися від еквівалента 100 мг через день до 200 мг даназолу тричі на день. Слід застосовувати мінімальну ефективну дозу<sup>7,174</sup>. Дозування понад 200 мг даназолу на день протягом тривалого періоду часу не рекомендується через побічні ефекти<sup>265, 266</sup>. Реакція на андрогени значно варіюється, і доза, необхідна для ЛТР, є різною. З цієї причини дозу слід коригувати відповідно до клінічної відповіді, а не рівня С4 або С1-ІНН.<sup>6, 7, 267</sup> Незрозуміло, чи слід припинити ЛТР ослабленими андрогенами шляхом поступового зменшення дози з часом.<sup>262, 268, 269</sup> Ця настанова заохочує до досліджень, які допоможуть лікарям і пацієнтам визначити, як найкраще припинити лікування андрогенами.

#### 9.5. ЛТР із застосуванням антифібринолітиків

Антифібринолітики, такі як транексамова кислота, не рекомендуються для ЛТР. Дані щодо їх ефективності практично відсутні, але в деяких пацієнтів їх застосування може бути виправданим<sup>270-274</sup>. Передусім вони застосовуються, коли препарати першої лінії недоступні, а андрогени протипоказані. Препарати добре переносяться, є безпечними, найпоширенішими побічними ефектами є розлади з боку ШКТ. Протипоказання/застереження: тромбофілія, підвищений ризик тромбоутворення, гострий тромбоз (наприклад, тромбоз глибоких вен або легенева емболія). Дози транексамової кислоти коливаються в межах 30–50 мг/кг, розділені на 2–3 прийоми, максимальна доза становить 6 г на добу. Дослідження для визначення оптимального дозування і порівняння з іншими профілактичними препаратами не проводилися<sup>6,7,272,275,276</sup>.

#### 9.6. Моніторинг ЛТР

Пацієнти із САН повинні контролювати активність захворювання, що особливо важливо для осіб, які застосовують ЛТР (Рекомендація 19)<sup>184,246,277-279</sup>. З метою контролю активності захворювання рекомендовано використовувати такі шкали: індекс активності АН (angioedema activity score – ААС)<sup>192,280</sup>, показник активності САН (hereditary angioedema activity score – САН-АС)<sup>186</sup>, опитувальник якості життя пацієнтів з АН (Angioedema Quality of Life Questionnaire – САН-QoL)<sup>187,188</sup> і тест контролю АН (the angioedema control test – АЕСТ)<sup>189,190</sup>, доступні багатьма мовами і їх доцільно використовувати<sup>277,282</sup>.

Цілі ефективного лікування САН, тобто відсутність нападів, нормалізація якості життя та повний контроль, найкраще досягаються за допомогою відповідних інструментів.

Моніторинг активності захворювання САН базується на регулярній оцінці та документуванні нападів пацієнтом. Оскільки активність САН може часто змінюватися, її найкраще вимірювати, порадивши пацієнтам постійно документувати свої напади, наприклад, за допомогою ААС.<sup>26, 192</sup> ААС перекладено більш ніж на 80 мов для використання в більш ніж 50 країнах і є дійсним і надійним інструментом із високою конвергентною валідністю та валідністю у відомих групах, чудовою внутрішньою узгодженістю та високою надійністю тестування та повторного тестування<sup>280</sup> ААС та інші показники активності захворювання широко використовуються в клінічних дослідженнях і рутинній клінічній практиці.<sup>283, 284</sup>

Висока активність захворювання САН часто супроводжується низькою якістю життя. Проте, деякі пацієнти з низьким рівнем нападів також мають помітне погіршення якості життя, можливо, пов'язане з непередбачуваністю САН та постійним страхом перед нападами, необхідністю уникати тригерів нападів, психологічним стресом через тягар хронічних захворювань та наявністю супутніх захворювань, такі як депресія та тривога, які часто зустрічаються у пацієнтів з САН.<sup>247</sup> Таким чином, пацієнтам та їхнім лікарям важливо оцінити вплив САН на якість життя, крім активності захворювання. Перевірені PROM для оцінки погіршення якості життя, викликаного САН, включають HAE-QoL і AE-QoL.<sup>187, 188, 191, 193, 281</sup> Обидва використовуються в клінічній практиці та випробуваннях терапії САН.<sup>195, 240, 285 - 287</sup>

Оцінка контролю захворювання САН проводиться за допомогою АЕСТ. Чотири запитання АЕСТ стосуються частоти симптомів, погіршення якості життя, непередбачуваності епізодів та рівня контролю, досягнутого поточною терапією. Відповіді використовуються за 5-бальною шкалою Лайкерта та оцінюються від 0 до 4 балів, мінімальний і максимальний сумарний бал 0 (без контролю) і 16 (повний контроль) відповідно. Чим вищий показник АЕСТ, тим кращий контроль САН. АЕСТ має високі рівні внутрішньої узгодженості та надійності тесту-повторного тестування та граничне значення 10 балів, щоб розрізнити пацієнтів із погано контрольованим та добре контрольованим САН.<sup>189, 190</sup> АЕСТ доступний у двох версіях: одна з періодом відкликання 4 тижні, а інша з періодом відкликання 3 місяці. Обидва дають в основному подібні результати, їх легко вводити, заповнювати та оцінювати, і вони можуть допомогти прийняти рішення щодо лікування САН.

### Рекомендація 19

**Рекомендовано** всім пацієнтам, які застосовують ЛТР, регулярно оцінювати активність захворювання з метою оптимізації доз і результатів лікування



Згода 98%, РД А

**Коментар робочої групи:** члени робочої групи вважають за доцільне використовувати для оцінки активності захворювання опитувальник AE-QoL (Опитувальник для оцінки якості життя пацієнтів з САН). Опитувальник наведено в Додатку до клінічної настанови.

## 10. Лікування САН – 1/2 дітей

### 10.1. Перебіг і клінічна картина САН у дітей

Генетичний дефект (мутація SERPING1) при САН-1/2 наявна вже при народженні, але симптоми у новонароджених і немовлят зазвичай не проявляються. Напади САН можуть виникнути в будь-якому віці, але зазвичай починаються в дитинстві або підлітковому віці. У половини всіх пацієнтів жіночої статі перші напади АН з'являються до 12 років і в 90% – до 23 років. Серед осіб чоловічої статі напади САН у 50% проявляються до 13 років, і в 90% – до 25-річного віку<sup>288</sup>. Найпоширеніші і найбільш ранні напади у дітей починаються з ангіонабряку шкіри. Абдомінальні напади в дітей часто можуть залишатися нерозпізнаними, оскільки абдомінальний біль є частою скаргою в дитячому віці. Внаслідок АН ВДШ у дітей може блискавично розвиватися асфіксія, що, ймовірно, пов'язано з малим діаметром дихальних шляхів<sup>289</sup>. Найбільш ранні прояви були описані у хлопчика віком 4 тижні<sup>161</sup>. В підлітковому віці та під час статевого дозрівання частота і тяжкість епізодів АН може збільшуватися. Окрім того, тяжкість перебігу САН у дітей також корелює з віком початку захворювання. Так, чим раніше проявляються перші симптоми САН, то тим важчим є подальший його перебіг<sup>290,291</sup>. Також у дітей більш поширеною є маргінальна еритема, вона зустрічається з частотою 42–58% випадків. Вона часто помилково діагностується як кропив'янка, що призводить до неправильного або недостатнього лікування<sup>87,275,276,292–298</sup>.

### 10.2. Діагностика САН у дітей

Враховуючи те, що САН є генетично-детермінованим захворюванням з аутосомно-домінантним типом успадкування, все потомство пацієнта з САН-1/2 має 50% шанс успадкувати його. Відповідно, всі новонароджені з позитивним сімейним анамнезом вважаються хворими до того моменту, поки діагноз САН, спричиненого дефіцитом функціонального білка-інгібітора С1-естерази (C1-INH), не буде виключено. У такому випадку доцільним є ретельне спостереження за дитиною і рання діагностика, в ідеалі до появи клінічних симптомів САН, з метою забезпечення оптимального лікування<sup>299</sup>. Тому ми рекомендуємо якомога раніше обстежувати дітей, народжених від батьків, хворих на САН-1/2 (Рекомендація 20)<sup>70,297,300–302</sup>. До завершення повного обстеження на САН-1/2 слід вважати, що всі діти, народжені від батьків, хворих на САН-1/2, також мають цю хворобу.

## Рекомендація 20

**Рекомендовано** якомога раніше проводити тестування новонароджених дітей, батьки яких хворі на САН-1/2, також тестуванню підлягають усі діти батьків зі САН

Згода 98%, рівень доказовості (РД) D

Рівні комплементу, визначені в пуповинній крові доношених новонароджених, є нижчими, ніж у матері. Антигенний і функціональний рівні С1-INH відповідають 70% і 62% рівнів дорослих відповідно<sup>297,301,303</sup>. Тому при веденні новонароджених із підозрою на САН важливо враховувати, що результати визначення вмісту комплементу в пуповинній крові можуть бути хибнопозитивними (низькими).

Для оцінки рівня комплементу в периферичній венозній крові (сироватка/плазма) дітей не має референтних значень. Однак, за певними винятками, при САН-1/2 у дітей віком <1 року антигенний вміст і/або функціональна активність С1-INH є низькими<sup>70,300</sup>. На відміну від цього, визначення рівня С4 виявилось неінформативним для діагностики САН-1/2 у дітей віком <12 міс, оскільки рівень С4 у здорових немовлят часто є низьким<sup>70,300</sup>.

Проведення генетичного аналізу підвищує надійність діагностики САН у дітей і може бути корисним у випадках, коли біохімічні аналізи малоінформативні і відома генетична мутація в одного з батьків<sup>70,297,300</sup>. Усі ранні тести на визначення рівня комплементу, проведені в дітей, народжених від батьків, хворих на САН-1/2, повинні проводитися повторно після однорічного віку<sup>70,275,297,300,304</sup>.

Пренатальна діагностика САН-1/2 не набула широкого поширення в клінічній практиці<sup>299</sup> з огляду на те, що:

- мутації в батьківському гені С1-INH у <10% випадків не визначаються;
- ідентичні мутації можуть бути пов'язані із суттєво різними фенотипами;
- прогрес терапії захворювання суттєво покращив якість життя пацієнтів із САН-1/2<sup>49,72,275,305,306</sup>.

Усім дітям з АН і без уртикарної висипки [кропив'янки] рекомендоване визначення антигенного і функціонального рівня С1-INH і рівня С4.

**Коментар робочої групи:** під визначенням антигенного рівня С1-INH мається на увазі визначення його концентрації у сироватці крові, ці терміни можуть використовуватись взаємозамінно.

### 10.3. Терапія САН у дітей

Аналогічно до дорослих, усі педіатричні пацієнти із САН-1/2 повинні мати чіткий план дій (див. далі) і терапію на вимогу (Рекомендація 21)<sup>143,214,307–309</sup>. На сьогодні лише С1-INH і ікатибант схвалені для лікування

дітей із САН на вимогу<sup>116,117,119,120</sup>. Обидва препарати є ефективними, мають хороші переносимість і профіль безпеки. Під час абдомінальних епізодів САН може знадобитися парентеральне введення рідини, з огляду на підвищену сприйнятливості дітей до гіповолемії і зневоднення, та екстравазації рідини в черевну порожнину і просвіт кишечника, які можуть бути значними. Якщо концентрат С1-ІНН і ікатибант недоступні, перевагу рекомендовано віддавати плазмі, обробленій розчинником-детергентом (solvent detergent-treated plasma – SDP), порівняно зі свіжозамороженою плазмою (СЗП), однак обидва препарати вважають терапією другої лінії. Екаллантід ліцензований для застосування в підлітків у США<sup>118</sup>.

### Рекомендація 21

**Рекомендовано** використовувати С1-ІНН і ікатибант для лікування епізодів АН в дітей віком <12 років

Згода 94%, РД А

Так само, як і в дорослих, перед проведенням медичних, хірургічних і стоматологічних процедур, пов'язаних із механічним впливом на верхні відділи дихальних шляхів та травного тракту, рекомендована передпроцедурна профілактика<sup>165,166</sup>. С1-ІНН, отриманий із плазми (pdC1-ІНН), є препаратом першої лінії для передпроцедурної профілактики, препаратами другої лінії для передпроцедурної профілактики є атенуйовані андрогени короткими курсами, якщо концентрат С1-ІНН недоступний. У будь-якому випадку має бути доступним лікування «на вимогу», тому що короткострокова профілактика не є на 100% ефективною<sup>168</sup>.

Показання до ЛТР у підлітків такі самі, як і в дорослих осіб. Рекомендованою терапією в дітей віком <12 років для тривалої профілактики є pdC1-ІНН. Інтервали прийому і дозування можуть бути скориговані відповідно до індивідуальної відповіді. Якщо концентрат С1-ІНН недоступний, для ЛТР рекомендовано віддавати перевагу антифібринолітикам (транексамова кислота в дозі 20–50 мг/кг), порівняно з андрогенами, через їх кращий профіль безпеки, однак багато хто ставить під сумнів ефективність і дані в підтримку їх використання відсутні. Амінокапронова кислота переноситься гірше, ніж транексамова.

***Коментар робочої групи:** Під скоригованим лікуванням слід розуміти корекцію лікуючим лікарем. Відповідно до інструкції для медичного застосування, затвердженої МОЗ України, амінокапронова кислота призначається дітям з 12 років, а транексамова кислота призначається дорослим пацієнтам, через відсутність клінічного досвіду застосування у дітей.*

Андрогени не рекомендуються для LTR у дітей і підлітків до настання стадії Таннера V. Застосування андрогенів потребує ретельного контролю безпеки. Потребу в LTR із застосуванням андрогенів і їх дозування слід регулярно переглядати. Початкова доза даназолу для дітей становить 2,5 мг/кг на добу з подальшим коригуванням, аж до зменшення проявів захворювання або досягнення максимальної переносимої або максимальної рекомендованої дози (максимальна разова доза становить 200 мг на добу). Терапія андрогенами асоційована з розвитком побічних ефектів, зокрема маскулінізацією і гіпогонадізмом у хлопчиків і порушенням менструального циклу в дівчат. Також можливий несприятливий вплив на поведінку дітей. Може виникати зменшення остаточної висоти зросту внаслідок передчасного закриття зони росту епіфіза<sup>6,7,297–299,310,311</sup>.

#### 10.4. Первинна профілактика та інші аспекти лікування САН у дітей

Так само, як і в дорослих, більшість нападів САН у дітей настає без очевидного тригера<sup>312</sup>. Інфекції і механічні травми зазвичай є найчастішими ініціюючими тригерами АН в дитячому віці. Обов'язкова і рекомендована вакцинація для дітей є безпечною, а профілактика інфекцій може зменшити частоту нападів. Медичні препарати, які можуть спричинити АН як побічну дію, рідше застосовуються в дітей. Терапія інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) у дитячому віці не рекомендована. Окрім того, сучасні дані свідчать, що прийом оральних естрогенвмісних контрацептивів, який стає дедалі поширенішим у світі, може стати тригером для розвитку нападів, тому їх застосування рекомендовано уникати. Гормональна контрацепція прогестероновими таблетками може стати корисною для багатьох молодих жінок із САН-1/2<sup>275,313,314</sup> або принаймні не повинна збільшувати ризик частіших нападів. Інші тригери, такі як надмірні фізичні навантаження, пов'язані з механічною травмою і емоційним напруженням (стрес), є невід'ємними складовими дитинства і підліткового віку<sup>315</sup>. Обмеження потенційних тригерів призведе до обмеження життєдіяльності і способу життя, і тому має бути індивідуалізованим і застосовуватися зі здоровим глуздом. Метою лікування САН-1/2 у будь-якому віці є нормалізація життя пацієнтів<sup>297,316</sup>.

Проведення для пацієнтів і членів їх родин належного інформування є незамінним у їхній підтримці прийняти відповідний спосіб життя й уникнути ускладнень. Вихователі, вчителі і медичний персонал, які відповідають за дитину в дитячій установі чи школі, повинні отримувати інформацію про це захворювання в письмовій формі, з порадами щодо заходів у разі розвитку нападу САН, у тому числі з невідкладними заходами в разі набряку ВДШ. С1-INH або ікатибант для невідкладного застосування повинен завжди бути в наявності вдома, у школі та під час поїздок, у тому числі під час шкільних екскурсій. Обов'язково має бути план дій з надання невідкладної медичної допомоги, і сім'я, і місцевий медичний заклад мають мати в наявності засоби лікування для невідкладної допомоги, і це має бути внесено до плану лікування. Усі пацієнти зі САН можуть потребувати препаратів крові людини. Тому значна кількість експертів сходяться на думці, що всі пацієнти

зі САН повинні отримати щеплення від гепатиту А і В. Слід розглядати для всіх пацієнтів отримання вакцини проти грипу та інших планових щеплень<sup>295,297</sup>.

## **11. Лікування САН- 1/2 у вагітних і пацієток, які годують груддю**

*11.1. Перебіг і клінічна картина САН у вагітних і пацієток, які годують груддю*

Анатомічні, фізіологічні і гормональні зміни під час вагітності можуть впливати на прояви, перебіг і лікування САН-1/2. Вагітність може пом'якшити або посилити активність перебігу захворювання, або ніяк не вплинути. Нечасто, але симптоми САН-1/2 можуть уперше проявитися саме під час вагітності. При цьому частота нападів під час попередніх вагітностей лише частково має прогностичне значення під час наступних вагітностей<sup>317-321</sup>.

Вагітні пацієтки зі САН-1/2 потребують пильного догляду і ретельного спостереження, в тому числі спеціаліста з лікування САН. Пацієток слід спостерігати в тісному контакті зі спеціалістами відповідних медичних спеціалізацій. Пологова діяльність і пологи лише в рідкісних випадках можуть стати тригером для розвитку АН, який може настати або в пологах, або в перші 48 год після них. Тому обов'язковим є ретельне спостереження щонайменше протягом перших 72 год після пологів. Грудне вигодовування може бути пов'язане зі збільшенням кількості нападів САН у матері, у тому числі з абдомінальними симптомами і набряком обличчя, але воно все одно рекомендується, виходячи з користі для немовляти<sup>275,317,318,322</sup>.

Догляд при кесаревому розтині, особливо якщо є потреба в інтубації, має проводитися так само, як і при будь-яких інших хірургічних втручаннях у пацієнтів із САН-1/2.

*11.2. Діагностика САН у вагітних і пацієток, які годують груддю*

У здорових жінок рівень С1-ІНН у плазмі знижується під час вагітності та повертається до норми після пологів<sup>323,324</sup>. Таким чином, показники функції С1-ІНН, білка С1ІНН і С4 з метою діагностики САН-1/2 під час вагітності слід інтерпретувати з обережністю. Рекомендується повторити аналізи після пологів, щоб підтвердити діагноз САН<sup>275,322</sup>.

*11.3. Терапія САН у вагітних і пацієток, які годують груддю*

Концентрат С1-ІНН – препарат першої лінії для терапії САН-1/2 у вагітних і пацієток, які годують груддю, оскільки він безпечний та ефективний (Рекомендація 22)<sup>222,325-329</sup>. Застосування екаллантиду, ланаделумабу і беротралстату під час вагітності заборонено і не рекомендовано, оскільки на даний момент немає опублікованого досвіду. Незважаючи на протипоказання в інструкції, існують поодинокі повідомлення про застосування ікатибанту під час вагітності без повідомлень про побічні ефекти для матері чи плода<sup>330,332</sup>. Якщо С1-ІНН недоступний, рекомендоване застосування SDP. СЗП рекомендовано, якщо SDP недоступний<sup>275,317-319,333-337</sup>.



**Рекомендація 22**

**Рекомендовано** використовувати С1-ІНН для лікування епізодів АН у вагітних і пацієток, які годують груддю

Згода 100%, РД D

Перед будь-яким втручанням, що супроводжується ризиком нападів, таким як біопсія ворсин хоріону, амніоцентез та індукований хірургічний аборт, рекомендується передпроцедурна профілактика, бажано концентратом С1-ІНН. Крім того, концентрат С1-ІНН має бути доступний і застосовуватися негайно при перших симптомах АН. Рекомендується вести пологи в стаціонарі, якщо немає надійних заходів для швидкого та ефективного лікування нападів САН. Дані літератури свідчать, що в дуже малої кількості жінок розвивалася АН під час перейм і пологів<sup>275,319</sup>. Тому рутинна передпроцедурна профілактика перед неускладненими пологами не є обов'язковою, але концентрат С1-ІНН має бути доступним для застосування «на вимогу». Введення концентрату С1-ІНН як передпроцедурна профілактика рекомендується перед пологами, якщо симптоми часто повторюються протягом третього триместру, а в анамнезі пацієнтки є набряк статевих органів, спричинений механічною травмою, під час пологів із застосуванням акушерських щипців або вакуум-екстрактора. Перевагу слід надавати вагінальним пологам, тому що хірургічне втручання чи загальна анестезія можуть потребувати ендотрахеальної інтубації. Перед кесаревим розтином рекомендована передпроцедурна профілактика концентратом С1-ІНН та епідуральна анестезія, тоді як інтубації рекомендовано уникати. Якщо планується інтубація, передпроцедурна профілактика є обов'язковою (див. Рекомендації 10, 11).

ЛТР може бути показана під час вагітності, особливо в жінок, у яких спостерігається частіше нападів. Для таких пацієток концентрат С1-ІНН вважається безпечним і ефективним варіантом лікування<sup>318</sup>. Антифібринолітики можуть розглядатися, якщо концентрат С1-ІНН недоступний, але їх ефективність не доведена<sup>275,322,337,338</sup>. Терапія андрогенами протипоказана, оскільки вони проникають через плаценту. Найбільш поширеним побічним ефектом є маскулінізація плода жіночої статі<sup>258,259</sup>. Перед призначенням андрогенів годування груддю слід перервати. Саме припинення лактації може зменшити частоту нападів<sup>318</sup>.

С1-ІНН, отриманий із плазми, вважається найкращою терапією для лікування «на вимогу», короткострокової і довгострокової профілактики під час лактації. Андрогени та антифібринолітики проникають у грудне молоко. На відміну від андрогенів, транексамова кислота була визнана безпечною під час грудного вигодовування<sup>339</sup>.

## **12. Підтримка пацієнта, домашнє і самостійне лікування, а також інші міркування щодо ведення пацієнтів із САН**

### *12.1. Підтримка пацієнтів*

Організації пацієнтів і групи підтримки надають допомогу та підтримку пацієнтам з САН, особам, які доглядають за ними, і членам сімей. Вони підтримують те, що всі пацієнти в усьому світі повинні мати достатньо ресурсів, щоб контролювати свої симптоми САН та бути реалізованими у школі, на роботі та у стосунках. НАЕі, основна міжнародна організація для груп пацієнтів САН в усьому світі, і національні асоціації САН мають активні інформаційні веб-сайти для пацієнтів і медичних працівників. НАЕі запустив рух, спрямований на підвищення обізнаності та знань про САН серед урядів, органів охорони здоров'я та медичних працівників, а також на визнання САН як серйозного, інвалідизуючого, потенційно небезпечного для життя та хронічного захворювання, яке потребує своєчасної точної діагностики та ефективного лікування.

Організації пацієнтів також працюють над виявленням та вирішенням незадоволених потреб у лікуванні САН, що включає розробку безпечних і добре переносимих нових профілактичних методів лікування та лікування «на вимогу», оптимізацію існуючих довгострокових профілактичних методів лікування та лікування «на вимогу» (наприклад, за допомогою досліджень діапазону дозування та педіатричних досліджень), підвищення доступності сучасних варіантів лікування в усьому світі, особливо в країнах з низьким рівнем доходу, наголошуючи на необхідності самообслуговування, індивідуальних планів дій, ранньої терапії та дослідження. Інформація, отримана з Інтернету, не завжди є точною та достовірною; однак НАЕі надає перевірену, оновлену та науково обґрунтовану інформацію та є якісним джерелом для навчання пацієнтів.

### *12.2. Індивідуальні стратегії лікування*

Враховуючи, що САН-1/2 є непередбачуваним, болісним і небезпечним для життя стан, який може спричинити величезний стресовий тягар для пацієнтів їхніх сімей, слід ретельно скласти індивідуальний план лікування, розроблений шляхом спільного прийняття рішень. (Рекомендація 23)  
4,176,226,279,340–346. Індивідуальні плани лікування повинні передбачати профілактичні заходи, а також домашній догляд і самолікування. Він має містити план невідкладної медичної допомоги («на вимогу») з чіткими інструкціями щодо фармакологічної терапії АН. Пацієнти із САН повинні мати при собі лікарські засоби для терапії «на вимогу» й ідентифікаційну картку САН з інструкціями щодо лікування нападу. Хворі на LDP також потребують плану дій і доступну терапію на вимогу<sup>347–350</sup>.

Пацієнти мають бути належним чином підготовлені до хірургічного втручання, стоматологічної роботи та процедур. Хірурги, стоматологи та спеціалісти з проведення процедур також мають бути проінформовані про необхідність короткочасної профілактики, якщо процедура проводиться біля дихальних шляхів. Рекомендується спільне з експертом з САН лікування пацієнта<sup>344</sup>.

**Рекомендація 23****Ми рекомендуємо** всім пацієнтам із САН розробити план дій

Згода 98%, РД D

САН – це рідкісна, складна, непередбачувана та руйнівна хвороба, що триває все життя та впливає на життя. Ефективна терапія САН потребує комплексного лікування і догляду, який має бути доступним для всіх пацієнтів (Рекомендація 24)<sup>176,297,346,351–354</sup>. Інтегроване управління САН має на меті покращити догляд за пацієнтами за рахунок оптимізованої координації наданих послуг, що допоможе покращити результати лікування пацієнтів. Це допомагає покращити результати лікування пацієнтів і дозволяє застосовувати проактивний підхід до виявлення, профілактики та лікування потенційних ускладнень.

**Рекомендація 24****Ми рекомендуємо**, щоб усі пацієнти із САН мали доступ до комплексної інтегрованої допомоги

Згода 100%, РД D

*12.3. Потреба в спеціалізованому догляді пацієнтів із САН*

Пацієнти із САН заохочуються до пошуку фахівця, який має специфічні знання та досвід із САН. Всі пацієнти з САН повинні лікуватися у спеціаліста зі специфічними експертними знаннями в САН. (Рекомендація 25)<sup>4,176,244,297,346,347,355</sup>.

Пацієнти з САН мають декілька перешкод для отримання оптимальної допомоги. Вони включають тривалі: затримки в отриманні правильного діагнозу, низький рівень знань та досвід лікування САН у лікарів, недостатність часу на спілкування пацієнтів з лікарем під час візиту, розрив між пацієнтами та їхніми лікарями у розумінні, очікуваннях та пріоритетах у лікуванні захворювання, вимоги адміністративних структур та платників на отримання пацієнтом відповідного лікування, а також відсутність терапії в їхній країні. Вартість і доступ до терапії також можуть бути проблемою для пацієнтів. Лікарі-експерти з САН можуть допомогти подолати ці перешкоди. Коли і де це можливо, допомога має надаватися центрами комплексного лікування ангіоневротичного набряку, які мають досвід у лікуванні САН. Ця настанова визнає той факт, що в усьому світі недостатньо лікарів-експертів з САН та центрів ангіоневротичного набряку, і підтримує всі зусилля, спрямовані на зміну цього, наприклад, через мережу GA2LEN/HAЕі референтних центрів ангіоневротичного набряку (ACARE)<sup>356</sup>.



Рекомендується, щоб пацієнти з САН проходили медичне обстеження принаймні раз на рік. Вперше діагностованих пацієнтів і тих, хто перебуває на довгостроковій профілактиці, слід оглядати через коротші проміжки часу, доки не буде досягнуто контролю над захворюванням. Пацієнти, які приймають андрогени, повинні продовжувати оглядатися двічі на рік [262]. Оцінка під час наступних візитів повинна включати огляд задокументованої пацієнтом активності захворювання, впливу та контролю, а також частоти використання та ефективності лікування нападів набряку за потребою. Необхідно провести фізичне обстеження пацієнта та відповідну лабораторну оцінку<sup>177,343</sup>.

Відділенням невідкладної допомоги та іншим медичним закладам, які надають невідкладну допомогу, настійно рекомендується розробити та впровадити алгоритми лікування ангіоневротичного набряку та навчити свій персонал ефективному розпізнаванню та лікуванню нападів САН гортані та черевної порожнини<sup>357–360</sup>.

### Рекомендація 25

**Рекомендовано**, щоб лікування пацієнтів здійснював фахівець, який має досвід у веденні САН

Згода 100%, РД D

#### 12.4. Самостійне і домашнє лікування

Вміння самостійно вводити препарати має вирішальне значення для ефективної терапії на вимогу з метою раннього лікування нападів САН. При цьому ефективність залежить не від застосованих на вимогу медичних препаратів, йому сприяє практичне уміння самостійного чи за допомогою партнера, введення<sup>9, 113, 343, 355, 364–366</sup>. Аналогічно, самостійне введення сприяє ЛТР.

Рекомендовано, щоб усі пацієнти із САН застосовували домашню самостійну терапію. Усі пацієнти, які отримують лікування на вимогу, ліцензоване для самостійного введення, повинні пройти навчання самостійному введенню препаратів (Рекомендація 26)<sup>111,363,364</sup>.

Необхідність відвідувати пацієнтом медичний заклад для отримання лікування «на вимогу» може призвести до затримки лікування, тривалого спостереження та невідповідної терапії. Навчання самостійного лікування в ідеалі має включати партнера з домашньої терапії, тобто члена сім'ї чи близької людини, які можуть надати підтримку, пораду та ввести препарат, коли пацієнт не в змозі або нездатний, або відчуває дискомфорт при самостійному введенні. Домашня терапія зменшує тяжкість і тривалість нападів САН, знижує хворобливість і інвалідність, а також може покращити якість та продуктивність життя. Крім того, вартість лікування значно знижується при застосуванні підходу домашнього лікування та самостійного введення препарату пацієнтом<sup>9,210,350,365–373</sup>.

**Рекомендація 26**

**Ми рекомендуємо**, щоб усі пацієнти, які отримують лікування на вимогу і мають дозвіл на самостійне введення, пройшли навчання самостійному лікуванню

Згода 98%, РД D

Домашнє лікування також підходить для дітей з САН, де є відповідальний дорослий, який бажає пройти навчання щодо надання цього типу терапії. Досвід лікування гемофілії свідчить про те, що дітей корисно заохочувати до активної участі на ранніх стадіях їх лікування, а підшкірне та внутрішньовенне самостійне введення було продемонстровано як можливе та безпечне для пацієнтів віком від 8 років<sup>365,374</sup>. Похилий вік не є протипоказанням для домашнього лікування, якщо пацієнти та/або помічники з домашнього лікування можуть безпечно та ефективно проводити терапію. Підшкірний шлях може забезпечити більш зручне введення в усіх вікових групах.

Раннє лікування нападу має вирішальне значення у випадках залучення верхніх дихальних шляхів (наприклад, язика, задньої частини глотки, язичка, гортані та голосових зв'язок). Пацієнти мають вводити собі препарат самостійно протягом очікування госпіталізації. Надзвичайно важливо спонукати всіх пацієнтів звернутися за подальшою допомогою відразу після введення препарату. набряк верхніх дихальних шляхів може прогресувати або відновлюватися, тому може знадобитися повторне введення дози препарату. Звернення за невідкладною допомогою після терапії має важливе значення для зниження ризику асфіксії.

*12.5. Уникнення тригерів*

Відома значна низка станів і передумов, які можуть стати тригерами розвитку епізодів САН. Травмування, чи то випадкове, чи пов'язане зі стоматологічними, медичними або хірургічними процедурами, може призвести до епізоду АН. Застосування естрогенвмісних оральних контрацептивів і гормонозамісної терапії може також ініціювати напади САН, тому їх слід уникати. Гормональна контрацепція прогестероновими препаратами може виявитися корисною для багатьох жінок із САН-1/2<sup>275,313,31</sup>. Антигіпертензивні препарати, зокрема інгібітори АПФ, можуть збільшувати частоту або пришвидшувати напади САН, тому їх застосування слід категорично уникати. Інші відомі тригери включають психологічний стрес, втому, лихоманку та менструальний цикл. Усі пацієнти з САН мають бути проінформовані про тригери, які можуть викликати напади (Рекомендація 27)<sup>4,176,342,349,375–377</sup>.

Пацієнти мають бути обізнані про потенційні тригери, щоб зменшити ризик появи нападів. Однак більшість нападів є непередбачуваними і не спричинені тригерами. Тому лікарі не повинні підтримувати надмірне уникнення підозрюваних тригерів, щоб не обмежувати нормальне життя

пацієнта. Вакцинація проти грипу може зменшити ризик інфекції верхніх дихальних шляхів і, можливо, зменшити їх набряк. Хороший стоматологічний догляд може зменшити ризик видалення зубів, потребу в агресивних стоматологічних процедурах і запобігти гострому або хронічному запаленню ротової порожнини, що може знизити ризик нападів  
164,167,312,315,378,379

Пандемія COVID-19, викликаного коронавірусом типу 2 (SARS-CoV-2) з важким гострим респіраторним синдромом, викликала багато запитань і невпевненість у пацієнтів з САН та медичних працівників, які ведуть цих пацієнтів. Питання в першу чергу стосуються ризику інфікування, ризику посилення тяжкості захворювання COVID-19, ризику підвищення активності САН через інфекцію SARS-CoV-2, модифікації перебігу COVID-19 через застосування схваленої терапії САН та впливу вакцин проти COVID-19 на пацієнтів із САН. На сьогоднішній день доступні мінімальні дані, щоб відповісти на ці запитання та вирішити ці проблеми. Початкові дані з Бразилії, Франції та Туреччини не показали значного підвищення активності САН-1/2 під час або після COVID-19, хоча деякі пацієнти, які застосовували лише терапію за потребою, повідомили про підвищення активності САН<sup>380-383</sup>. Рукопис, що поданий до друку, не продемонстрував жодних доказів того, що пацієнти з САН мають більший ризик зараження або серйозної інфекції, а також побічних ефектів вакцини за базою даних HAE-A. У нещодавньому опитуванні, проведеному в Нідерландах, після введення 111 доз вакцин проти COVID-19 було повідомлено про 11 нападів, шість з яких виникли більше ніж через 48 годин після вакцинації. Повідомлялося, що сім нападів були легкими, чотири були оцінені як помірні, і при більшості нападів проводили лікування «на вимогу». Більшість нападів виникали у пацієнтів, хвороба яких не контролювалася належним чином (AECT < 10)<sup>384</sup>. Ці початкові дані підкреслюють важливість оптимального контролю захворювання САН-1/2, особливо під час пандемії, по-перше, для мінімізації нападу, і по-друге, щоб зменшити потребу відвідувати заклади з надання невідкладної допомоги через потенційно підвищений ризик зараження COVID-19.

### Рекомендація 27

**Ми рекомендуємо** проінформувати всіх пацієнтів про можливі тригери, пов'язані з розвитком АН

Згода 100%, РД D

#### 12.6. Сімейний скринінг і САН

САН-1/2 – генетичне захворювання з аутосомно-домінантним типом успадкування. Відповідно, члени родини хворого, у тому числі бабусі й дідусі, батьки, брати й сестри, діти й онуки, повинні пройти скринінг на функцію С1-INH, рівень білка С1-INH і С4 у плазмі (Рекомендація 28)

4,176,297,355,385– 387 . Пізня діагностика призводить до хворобливості та зниження якості життя через несвоєчасне впровадження відповідної терапії. Існує ризик того, що перший напад САН може вразити дихальні шляхи або черевну порожнину та спричинити асфіксію або непотрібне хірургічне втручання<sup>97</sup>. Після встановлення діагнозу САН слід призначити терапію «на вимогу», яка буде доступною для першого та наступних нападів, навіть якщо нападів ще не було.

<b>Рекомендація 28</b>
<b>Ми рекомендуємо</b> проводити скринінг серед членів родини пацієнтів із САН
Згода 100%, РД D

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Rosen FS, Pensky J, Donaldson V, Charache P. Hereditary angioneurotic edema: two genetic variants. *Science*. 1965;148(3672): 957-958.
2. 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.
3. Nussberger J, Cugno M, Amstutz C, Cicardi M, Pellacani A, Agostoni A. Plasma bradykinin in angio-oedema. *Lancet*. 1998;351(9117):1693-1697.
4. 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;73(8):1575-1596.
5. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema –the 2017 revision and update. *World Allergy Organization J*. 2018;11:5.
6. 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(3):629-637.
7. Bowen T, Cicardi M, Bork K, et al. Hereditary angiodema: a current state-of-the-art review, VII: Canadian Hungarian 2007 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100(1 Suppl 2):S30-S40.
8. 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(1):24.
9. Longhurst HJ, Farkas H, Craig T, et al. HAE international home therapy consensus document. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010;6(1):22.
10. Caballero T, Baeza ML, Cabanas R, et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part I. Classification, epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms, and diagnosis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(5):333-347. quiz follow 347.
11. Caballero T, Baeza ML, Cabanas 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 Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(6):422-441; quiz 442-423.
12. Giavina-Bianchi P, Franca AT, Grumach AS, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of hereditary angioedema. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(9):1627-1636.
13. 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(5):588-595. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1398-9995.2010.02530.x>
14. Jindal AK, Reshef A, Longhurst H, workgroup G. Mitigating disparity in health-care resources between countries for management of hereditary angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;61(1):84-97.
15. Dalkey N. Experimental study of group opinion - Delphi method. *Futures*. 1969;1(5):408-426. [https://doi.org/10.1016/S0016-3287\(69\)80025-X](https://doi.org/10.1016/S0016-3287(69)80025-X)
16. Diamond IR, Grant RC, Feldman BM, et al. Defining consensus: a systematic review recommends methodologic criteria for reporting of Delphi studies. *J Clin Epidemiol*. 2014;67(4):401-409.
17. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med*. 2006;119(3):267-274.
18. 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(1):2-9.
19. Dinkelacker E. Ueber acutes Oedem. Doctoral thesis. Medicinische Facultät zu Kiel; 1882.



20. Rosen FS, Austen KF. The "neurotic edema" (hereditary angioedema). *N Engl J Med.* 1969;280(24):1356-1357.
21. Zuraw BL, Christiansen SC. Pathophysiology of hereditary angioedema. *Am J Rhinol Allergy.* 2011;25(6):373-378.
22. 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(5):602-616.
23. Kaplan AP, Greaves MW. Angioedema. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(3):373-388; quiz 389-392.
24. Maurer M, Magerl M. Differences and similarities in the mechanisms and clinical expression of Bradykinin-mediated vs. mast cell-mediated angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021;61(1):40-49.
25. Schulkes KJ, Van den Elzen MT, Hack EC, Otten HG, Bruijnzeel-Koomen CA, Knulst AC. Clinical similarities among bradykinin-mediated and mast cell-mediated subtypes of non-hereditary angioedema: a retrospective study. *Clin Transl Allergy.* 2015;5(1):5.
26. Can PK, Degi Rmentepe EN, Etikan P, et al. Assessment of disease activity and quality of life in patients with recurrent bradykinin-mediated versus mast cell-mediated angioedema. *World Allergy Organ J.* 2021;14(7):100554.
27. Obtulowicz K. Bradykinin-mediated angioedema. *Pol Arch Med Wewn.* 2016;126(1-2): 76-85.
28. Cicardi M, Zuraw BL. Angioedema due to bradykinin dysregulation. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(4):1132-1141.
29. Lepelley M, Bernardeau C, Defendi F, Crochet J, Mallaret M, Bouillet L. Update on bradykinin-mediated angioedema in 2020. *Therapie.* 2020;75(2):195-205.
30. Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet.* 2000;356(9225):213-217.
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 Comm.* 2006;343(4):1286-1289.
32. Bafunno V, Firinu D, D'Apolito M, et al. Mutation of the angiopoietin-1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immun.* 2018;141(3):1009-1017.
33. Bork K, Wulff K, Steinmuller-Magin L, et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy.* 2018;73(2):442-450.
34. Bork K, Wulff K, Rossmann H, et al. Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen 1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin. *Allergy.* 2019;74(12):2479-2481.
35. Ariano A, D'Apolito M, Bova M, et al. A myoferlin gain-of-function variant associates with a new type of hereditary angioedema. *Allergy.* 2020;75(11):2989-2992.
36. Bork K, Wulff K, Mohl BS, et al. Novel hereditary angioedema linked with a heparan sulfate 3-O-sulfotransferase 6 gene mutation. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148(4):1041-1048.
37. Bork K, Machnig T, Wulff K, Witzke G, Prusty S, Hardt J. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):289.
38. 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(3):571-584.
39. Sobotkova M, Zachova R, Hakl R, et al. Acquired angioedema with C1 inhibitor deficiency: occurrence, clinical features, and management: a nationwide retrospective study in the Czech Republic patients. *Int Arch Allergy Immunol.* 2021;182(7):642-649.
40. Caldwell JR, Ruddy S, Schur PH, Austen KF. Acquired C1 inhibitor deficiency in lymphosarcoma. *Clin Immunol Immunopathol.* 1972;1:39-52.



41. Sabroe RA, Black AK. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and angio-oedema. *Br J Dermatol.* 1997;136(2):153-158.
42. Brown T, Gonzalez J, Monteleone C. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: a review of the literature. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2017;19(12):1377-1382.
43. Rasmussen ER, von Buchwald C, Wadelius M, et al. Assessment of 105 patients with angiotensin converting enzyme-inhibitor induced angioedema. *Int J Otolaryngol.* 2017;2017:1476402.
44. 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(5):1307-1313.
45. Bygum A. Hereditary angio-oedema in Denmark: a nationwide survey. *Br J Dermatol.* 2009;161(5):1153-1158.
46. Zanichelli A, Arcolego 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.
47. Aygoren-Pursun E, Magerl M, Maetzel A, Maurer M. Epidemiology of Bradykinin-mediated angioedema: a systematic investigation of epidemiological studies. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):73.
48. Lumry WR, Settipane RA. Hereditary angioedema: epidemiology and burden of disease. *Allergy Asthma Proc.* 2020;41(Suppl 1):S08-S13.
49. Germenis AE, Speletas M. Genetics of hereditary angioedema revisited. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(2):170-182.
50. Ponard D, Gaboriaud C, Charignon D, et al. SERPING1 mutation update: mutation spectrum and C1 Inhibitor phenotypes. *Hum Mutat.* 2020;41(1):38-57.
51. Pappalardo E, Cicardi M, Duponchel C, et al. Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1inhibitor gene of patients with angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106(6):1147-1154.
52. Proper SP, Lavery WJ, Bernstein JA. Definition and classification of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2020;41(Suppl 1):S03-S07.
53. Guryanova I, Suffritti C, Parolin D, et al. Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in Belarus: epidemiology, access to diagnosis and seven novel mutations in SERPING1 gene. *Clin Mol Allergy.* 2021;19(1):3.
54. Kaplan AP, Joseph K. Complement, kinins, and hereditary angioedema: mechanisms of plasma instability when C1 inhibitor is absent. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(2):207-215.
55. de Maat S, Joseph K, Maas C, Kaplan AP. Blood clotting and the pathogenesis of types I and II hereditary angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021;60(3):348-356.
56. De Maat S, Hofman ZLM, Maas C. Hereditary angioedema: the plasma contact system out of control. *J Thromb Haemost.* 2018;16(9):1674-1685.
57. Donaldson VH, Rosen FS, Bing DH. Kinin generation in hereditary angioneurotic edema (H.A.N.E.) plasma. *Adv Exp Med Biol.* 1983;156:183-191.
58. 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(2):170-179.
59. 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(4):433-437.
60. Whalley ET, Nwator IA, Stewart JM, Vavrek RJ. Analysis of the receptors mediating vascular actions of bradykinin. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1987;336(4):430-433.
61. Maas C, Lopez-Lera A. Hereditary angioedema: insights into inflammation and allergy. *Mol Immunol.* 2019;112:378-386.
62. 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(2):320-324.

63. Bork K, Wulff K, Witzke G, Machnig T, Hardt J. Treatment of patients with hereditary angioedema with the c.988A>G (p.Lys330Glu) variant in the plasminogen gene. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):52.

64. Cicardi M, Zanichelli A. Diagnosing angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2013;33(4):449-456.

65. Nowicki RJ, Grubska-Suchanek E, Porebski G, et al. Angioedema. Interdisciplinary diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society (PTD) and Polish Society of Allergology (PTA). *Postepy Dermatol Alergol*. 2020;37(4):445-451.

66. Karim Y, Griffiths H, Deacock S. Normal complement C4 values do not exclude hereditary angioedema. *J Clin Pathol*.

2004;57(2):213-214.

67. Tarzi MD, Hickey A, Forster 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 angio-oedema. *Clin Exp Immunol*. 2007;149(3):513-516.

68. Wagenaar-Bos IG, Drouet C, Aygoren-Pursun E, et al. Functional C1-inhibitor diagnostics in hereditary angioedema: assay evaluation and recommendations. *J Immunol Methods*. 2008;338(1-2): 14-20.

69. Aabom A, Bygum A, Koch C. Complement factor C4 activation in patients with hereditary angioedema. *Clin Biochem*.

2017;50(15):816-821.

70. 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(1):16-18.

71. Lai Y, Zhang G, Inhaber N, et al. A robust multiplexed assay to quantify C1-inhibitor, C1q, and C4 proteins for in vitro diagnosis of hereditary angioedema from dried blood spot. *J Pharm Biomed Anal*. 2021;195:113844.

72. Germeis AE, Margaglione M, Pesquero JB, et al. International consensus on the use of genetics in the management of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(3):901-911.

73. Ebo DG, Van Gasse AL, Sabato V, et al. Hereditary angioedema in 2 sisters due to paternal gonadal mosaicism. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(1):277-279 e271.

74. Buttgerit T, Maurer M. Classification and pathophysiology of angioedema. *Hautarzt*. 2019;70(2):84-91.

75. Loules G, Parsopoulou F, Zamanakou M, et al. Deciphering the genetics of primary angioedema with normal levels of C1 inhibitor. *J Clin Med*. 2020;9(11):3402.

76. Emelyanov AV, Leshenkova EV, Kameneva GA. Diagnosis and treatment of hereditary angioedema with normal C1-inhibitor level. *Ter Arkh*. 2020;92(12):86-90.

77. Polai Z, Balla Z, Andrasi N, et al. A follow-up survey of patients with acquired angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *J Intern Med*. 2021;289(4):547-558.

78. Gobert D, Bouillet L, Armengol G, et al. Acquired angioedema due to C1-inhibitor deficiency: CREAK recommendations for diagnosis and treatment. *Rev Med Interne*. 2020;41(12):838-842.

79. 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(33):e4363.

80. Bork K, Staubach-Renz P, Hardt J. Angioedema due to acquired C1-inhibitor deficiency: spectrum and treatment with C1-inhibitor concentrate. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):65.

81. Balla Z, Zsilinszky Z, Polai Z, et al. The importance of complement testing in acquired angioedema related to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(2):947-955.

82. Bas M, Greve J, Strassen U, Khosravani F, Hoffmann TK, Kojda G. Angioedema induced by cardiovascular drugs: new players join old friends. *Allergy*. 2015;70(10):1196-1200.
83. 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(5):448.
84. Bova M, Suffritti C, Bafunno V, et al. Impaired control of the contact system in hereditary angioedema with normal C1-inhibitor. *Allergy*. 2020;75(6):1394-1403.
85. 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(3):173-178.
86. 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. *Allergy*. 2018;73(7):1393-1414.
87. 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(3):373-376.
88. Tadros S, Hayman GR. Chronic spontaneous urticaria and angioedema requiring treatment with omalizumab in a patient with hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122(6):666-667.
89. Martin L, Renne T, Drouet C. Urticaria as a presenting prodromal manifestation of attacks of hereditary angioedema. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(4):574-575.
90. Maurer M, Hawro T, Krause K, et al. Diagnosis and treatment of chronic inducible urticaria. *Allergy*. 2019;74(12):2550-2553.
91. 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(5):1270-1277.
92. 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(1):9-12.
93. Santa C, Valente CL, Mesquita M, et al. Acute urticaria in children: from pediatric emergency department to allergology consultation at a central hospital. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2021. Online ahead of print.
94. Rajan N, Sharma V, Patro SK, Goyal A. Acute presentation of undiagnosed hereditary angioedema of the larynx: averting death. *Turk Arch Otorhinolaryngol*. 2020;58(4):279-281.
95. Piotrowicz-Wojcik K, Porebski G. Life-threatening laryngeal attacks in hereditary angioedema patients. *Otolaryngol Pol*. 2020;74(2):1-5.
96. Moldovan D, Bara N, Nadasan V, Gabos G, Mihaly E. Consequences of misdiagnosed and mismanaged hereditary angioedema laryngeal attacks: an overview of cases from the Romanian registry. *Case Rep Emerg Med*. 2018;2018:6363787.
97. 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(3):692-697.
98. Gutierrez M, Veronez CL, Rodrigues Valle SO, et al. Unnecessary abdominal surgeries in attacks of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;61(1):60-65.
99. Poza Cordon J, de María Pallarés P, Caballero Molina T. Ultrasound findings in an abdominal crisis of a patient with hereditary angioedema. *Rev Esp Enferm Dig*. 2020;112(5):418.
100. Bork K, Staubach P, Eckardt AJ, Hardt J. Symptoms, course, and complications of abdominal attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(3):619-627.
101. Kusuma A, Relan A, Knulst AC, et al. Clinical impact of peripheral attacks in hereditary angioedema patients. *Am J Med*. 2012;125(9):937 e917-924.
102. Christiansen SC, Bygum A, Banerji A, et al. Before and after, the impact of available on-demand treatment for HAE. *Allergy Asthma Proc*. 2015;36(2):145-150.

103. Zanichelli A, Mansi M, Azin GM, et al. Efficacy of on-demand treatment in reducing morbidity in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Allergy*. 2015;70(12):1553-1558.
104. Bork K, Barnstedt SE. Treatment of 193 episodes of laryngeal edema with C1 inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema. *Arch Intern Med*. 2001;161(5):714-718.
105. 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(6):823-829.
106. Sheffer AL, MacGinnitie AJ, Campion M, Stolz LE, Pullman WE. Outcomes after ecallantide treatment of laryngeal hereditary angioedema attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;110(3):184-188 e182.
107. 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(4):319-324.
108. Craig TJ, Bewtra AK, Bahna SL, et al. C1 esterase inhibitor concentrate in 1085 Hereditary Angioedema attacks—final results of the I.M.P.A.C.T.2 study. *Allergy*. 2011;66(12):1604-1611.
109. 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(3):211-215.
110. Maurer M, Aberer W, Bouillet L, et al. Hereditary angioedema attacks resolve faster and are shorter after early icatibant treatment. *PLoS One*. 2013;8(2):e53773.
111. Hernández Fernandez de Rojas D, Ibañez 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(1):21-28.
112. Leibovich-Nassi I, Golander H, Somech R, Har-Even D, Reshef A. New instrument for the evaluation of prodromes and attacks of hereditary angioedema (HAE-EPA). *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;61(1):29-39.
113. Leibovich-Nassi I, Reshef A. The enigma of prodromes in hereditary angioedema (HAE). *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;61(1):15-28.
114. Magerl M, Doumoulakis G, Kalkounou I, et al. Characterization of prodromal symptoms in a large population of patients with hereditary angio-oedema. *Clin Exp Dermatol*. 2014;39(3):298-303.
115. Prematta MJ, Bewtra AK, Levy RJ, et al. Per-attack reporting of prodromal symptoms concurrent with C1-inhibitor treatment of hereditary angioedema attacks. *Adv Ther*. 2012;29(10):913-922.
116. Shire. Cinryze prescribing information. 2021. [http://pi.shirecontent.com/PI/PDFs/Cinryze\\_USA\\_ENG.pdf](http://pi.shirecontent.com/PI/PDFs/Cinryze_USA_ENG.pdf). Accessed August 16, 2021.
117. CSL Behring. Berinert 500 prescribing information. 2021. <http://cslobehring.vo.llnwd.net/o33/u/central/PI/US/Beriner t/EN/Beriner t-Presc ribin g-Information.pdf>. Accessed August 16, 2021.
118. Takeda. Kalbitor prescribing information. 2020. [https://www.shirecontent.com/PI/PDFs/Kalbitor\\_USA\\_ENG.pdf](https://www.shirecontent.com/PI/PDFs/Kalbitor_USA_ENG.pdf). Accessed August 16, 2021.
119. PharmingGroup. Ruconest prescribing information. 2020. [https://www.ruconest.com/wp-content/uploads/Ruconest\\_PI\\_Apr2020.pdf](https://www.ruconest.com/wp-content/uploads/Ruconest_PI_Apr2020.pdf). Accessed August 16, 2021.
120. Takeda. Prescribing information icatibant. 2021. [https://www.shirecontent.com/PI/PDFs/Firaz yr\\_USA\\_ENG.pdf](https://www.shirecontent.com/PI/PDFs/Firaz yr_USA_ENG.pdf). Accessed August 16, 2021.
121. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363(6):532-541.



122. 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(4):801-808.
123. 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(6):523-529.
124. 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(2):163-169. e161.
125. Zuraw B, Cicardi M, Levy RJ, et al. Recombinant human C1-inhibitor for the treatment of acute angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(4):821-827 e814.
126. Zuraw BL, Busse PJ, White M, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2010;363(6):513-522.
127. Longhurst HJ. Emergency treatment of acute attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: what is the evidence? *Int J Clin Pract.* 2005;59(5):594-599.
128. Wentzel N, Panieri A, Ayazi M, et al. Fresh frozen plasma for on-demand hereditary angioedema treatment in South Africa and Iran. *World Allergy Organ J.* 2019;12(9):100049.
129. Sabeen Ahmed A, Fayyaz S. Novel use of Fresh Frozen plasma in treating hereditary angioedema: a success story from Pakistan. *Cureus.* 2020;12(8):e9669.
130. 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(2):192-196.
131. 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(6):540-549.
132. Waytes AT, Rosen FS, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. *N Engl J Med.* 1996;334(25):1630-1634.
133. Schulz KH. Hereditary Quincke's edema. New therapeutic ways. *Hautarzt.* 1974;25(1):12-16.
134. 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(2):149-154.
135. 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(6):1552-1561.
136. 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(2):354-360.
137. Brackertz D, Isler E, Kueppers F. Half-life of C1INH in hereditary angioneurotic oedema (HAE). *Clin Allergy.* 1975;5(1):89-94.
138. 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(3):280-290.
139. De Serres J, Groner A, Lindner J. Safety and efficacy of pasteurized C1 inhibitor concentrate (Berinert P) in hereditary angioedema: a review. [jean.de.serres@aventis.com](mailto:jean.de.serres@aventis.com). *Transfus Apher Sci.* 2003;29(3):247-254.
140. Gröner A, Nowak T, Schäfer W. Pathogen safety of human C1 esterase inhibitor concentrate. *Transfusion.* 2012;52(10):2104-2112.

141. Simon TL, Kalina U, Laske R, Mycroft S, Widmer E, Roth NJ. Manufacturing of plasma-derived C1-inhibitor concentrate for treatment of patients with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2020;41(2):99-107.
142. Terpstra FG, Kleijn M, Koenderman AH, et al. Viral safety of C1-inhibitor NF. *Biologicals.* 2007;35(3):173-181.
143. Reshef A, Grivcheva-Panovska V, Kessel A, et al. Recombinant human C1 esterase inhibitor treatment for hereditary angioedema attacks in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019;30(5):562-568.
144. Farrell C, Hayes S, Relan A, van Amersfoort ES, Pijpstra R, Hack CE. Population pharmacokinetics of recombinant human C1 inhibitor in patients with hereditary angioedema. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;76(6):897-907.
145. 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(4):876-883.
146. 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(2-3): 319-326.
147. Moldovan D, Bernstein JA, Cicardi M. Recombinant replacement therapy for hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Immunotherapy.* 2015;7(7):739-752.
148. 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(6):929-935.
149. Riedl M. Recombinant human C1 esterase inhibitor in the management of hereditary angioedema. *Clin Drug Investig.* 2015;35(7):407-417.
150. DyaxCorp. Withdrawal of Kalbitor at EMA. 2011.
151. Cicardi M, Levy RJ, McNeil DL, et al. Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2010;363(6):523-531.
152. 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(2):206-212. e204.
153. Antonio A, Rocha ESM. Coronary vasodilation produced by bradykinin on isolated mammalian heart. *Circ Res.* 1962;11:910-915.
154. Erikson U. Peripheral arteriography during Bradykinin induced vasodilation. *Acta Radiol Diagn (Stockh).* 1965;3:193-201.
155. 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(2):261-273.
156. Longhurst HJ, Aberer W, Bouillet L, et al. Analysis of characteristics associated with reinjection of icatibant: results from the icatibant outcome survey. *Allergy Asthma Proc.* 2015;36(5):399-406.
157. 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(6):1497-1503.
158. Farkas H. Icatibant as acute treatment for hereditary angioedema in adults. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016;9(6):779-788.
159. Farkas H, Köhalmi KV. Icatibant for the treatment of hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency in adolescents and in children aged over 2 years. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14(6):447-460.
160. Bork K, Bernstein JA, Machnig T, Craig TJ. Efficacy of different medical therapies for the treatment of acute laryngeal attacks of hereditary angioedema due to C1-esterase inhibitor deficiency. *J Emerg Med.* 2016;50(4):567-580 e561.
161. Bork K, Siedlecki K, Bosch S, Schopf RE, Kreuz W. Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc.* 2000;75(4):349-354.



162. Javaud N, Gompel A, Bouillet L, et al. Factors associated with hospital admission in hereditary angioedema attacks: a multicenter prospective study. *Annals Allergy Asthma Immunol.* 2015;114(6):499-503.
163. 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(8):1034-1039.
164. 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(8):1088-1094.
165. 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(1):58-64.
166. 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(12):1586-1593.
167. Forrest A, Milne N, Soon A. Hereditary angioedema: death after a dental extraction. *Aust Dent J.* 2017;62(1):107-110.
168. Nanda MK, Singh U, Wilmot J, Bernstein JA. A cross-sectional questionnaire assessing patient and physician use of short-term prophylaxis for hereditary angioedema. *Annals Allergy Asthma Immunol.* 2014;113(2):198-203.
169. Farkas H, Gyenyey L, Gidofalvy E, Fust 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(4):404-408.
170. 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(1):110-112.
171. Valerieva A, Staevska M, Jesenak M, et al. Recombinant human C1 esterase inhibitor as short-term prophylaxis in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(2):799-802.
172. Bernstein JA, Coleman S, Bonnin AJ. Successful C1 inhibitor short-term prophylaxis during redo mitral valve replacement in a patient with hereditary angioedema. *J Cardiothorac Surgery.* 2010;5:86.
173. Ajewole O, Lanlokun M, Dimanche S, Craig T. Short-term prophylaxis for children and adolescents with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2021;42(3):205-213.
174. Bowen T. Hereditary angioedema consensus 2010. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010;6(1):13.
175. Gompels MM, Lock RJ, Abinun M, et al. C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exp Immunol.* 2005;139(3):379-394.
176. Betschel S, Badiou J, Binkley K, et al. The International/Canadian hereditary angioedema guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2019;15:72.
177. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, et al. US HAEA medical advisory board 2020 guidelines for the management of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(1):132-150 e133.
178. Maurer M, Aygoren-Pursun E, Banerji A, et al. Consensus on treatment goals in hereditary angioedema: a global Delphi initiative. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148(6):1526-1532.
179. Kuman Tuncel O, Gokmen NM, Demir E, Gulbahar O, Pirildar S. The impact of hereditary angioedema on quality of life and family planning decisions. *Int J Psychiatry Med.* 2019;54(6):377-394.
180. Lumry WR, Weller K, Magerl M, et al. Impact of lanadelumab on health-related quality of life in patients with hereditary angioedema in the HELP study. *Allergy.* 2021;76(4):1188-1198.

181. Nicolas A, Launay D, Duprez C, et al. Impact de l'angioedème héréditaire sur les activités de la vie quotidienne, la sphère émotionnelle et la qualité de vie des patients. Impact of disease on daily activities, emotions and quality of life of patients with hereditary angioedema. *Rev Med Interne*. 2021;42(9):608-615.
182. Lumry WR, Zuraw B, Cicardi M, et al. Long-term health-related quality of life in patients treated with subcutaneous C1-inhibitor replacement therapy for the prevention of hereditary angioedema attacks: findings from the COMPACT open-label extension study. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):86.
183. 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(5):371-376.
184. Brix ATH, Boysen HB, Weller K, Caballero T, Bygum A. Patient-reported outcome measures for angioedema: a literature review. *Acta Derm Venereol*. 2021;101(5):adv00456.
185. Caballero T, Prior N. Burden of illness and quality-of-life measures in angioedema conditions. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37(3):597-616.
186. Forjaz MJ, Ayala A, Caminoa M, et al. HAE-AS: a specific disease activity scale for hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021;31(3):246-252.
187. Prior N, Remor E, Gomez-Traseira C, et al. Development of a disease-specific quality of life questionnaire for adult patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency (HAE-QoL): Spanish multi-centre research project. *Health Qual Life Outcomes*. 2012;10:82.
188. Prior N, Remor E, Perez-Fernandez E, et al. Psychometric field study of hereditary angioedema quality of life questionnaire for adults: HAE-QoL. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(3):464-473 e464.
189. Weller K, Donoso T, Magerl M, et al. Development of the angioedema control test-A patient-reported outcome measure that assesses disease control in patients with recurrent angioedema. *Allergy*. 2020;75(5):1165-1177.
190. Weller K, Donoso T, Magerl M, et al. Validation of the angioedema control test (AECT)-A patient-reported outcome instrument for assessing angioedema control. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(6):2050-2057 e2054.
191. Weller K, Groffik A, Magerl M, et al. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy*. 2012;67(10):1289-1298.
192. Weller K, Groffik A, Magerl M, et al. Development, validation, and initial results of the angioedema activity score. *Allergy*. 2013;68(9):1185-1192.
193. Weller K, Magerl M, Peveling-Oberha A, Martus P, Staubach P, Maurer M. The angioedema quality of life questionnaire (AE-QoL)-assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference. *Allergy*. 2016;71(8):1203-1209.
194. Banerji A, Davis KH, Brown TM, et al. Patient-reported burden of hereditary angioedema: findings from a patient survey in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(6):600-607.
195. Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, et al. Effect of lanadelumab compared with placebo on prevention of hereditary angioedema attacks: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;320(20):2108-2121.
196. Buttgereit T, Vera C, Weller K, et al. Lanadelumab efficacy, safety, and injection interval extension in HAE: a real-life study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(10):3744-3751.
197. Craig T, Zuraw B, Longhurst H, et al. Long-term outcomes with subcutaneous C1-inhibitor replacement therapy for prevention of hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(6):1793-1802 e1792.

198. Hahn J, Trainotti S, Wigand MC, Schuler PJ, Hoffmann TK, Greve J. Prospective analysis in patients with HAE under prophylaxis with lanadelumab: a real-life experience. *J Drugs Dermatol.* 2020;19(10):978-983.
199. Henry Li H, Riedl M, Kashkin J. Update on the use of C1-esterase inhibitor replacement therapy in the acute and prophylactic treatment of hereditary angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;56(2):207-218.
200. Li HH, Zuraw B, Longhurst HJ, et al. Subcutaneous C1 inhibitor for prevention of attacks of hereditary angioedema: additional outcomes and subgroup analysis of a placebo-controlled randomized study. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2019;15:49.
201. Zarnowski J, Rabe M, Kage P, Simon JC, Treudler R. Prophylactic treatment in hereditary angioedema is associated with reduced anxiety in patients in Leipzig, Germany. *Int Arch Allergy Immunol.* 2021;182:1-8.
202. Nicola S, Rolla G, Brussino L. Breakthroughs in hereditary angioedema management: a systematic review of approved drugs and those under research. *Drugs Context.* 2019;8:212605.
203. Aberer W, Maurer M, Bouillet L, et al. Breakthrough attacks in patients with hereditary angioedema receiving long-term prophylaxis are responsive to icatibant: findings from the Icatibant Outcome Survey. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2017;13:31.
204. Banerji A, Bernstein JA, Johnston DT, et al. Long-term prevention of hereditary angioedema attacks with lanadelumab: the HELP OLE study. *Allergy.* 2021. Online ahead of print.
205. Longhurst H, Cicardi M, Craig T, et al. Prevention of hereditary angioedema attacks with a subcutaneous C1 inhibitor. *N Engl J Med.* 2017;376(12):1131-1140.
206. Wedner HJ, Aygoren-Pursun E, Bernstein J, et al. Randomized trial of the efficacy and safety of berotralstat (BCX7353) as an oral prophylactic therapy for hereditary angioedema: results of APeX-2 through 48 weeks (Part 2). *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(6):2305-2314. e2304.
207. Zuraw B, Lumry WR, Johnston DT, et al. Oral once-daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148(1):164-172. e169.
208. Craig T, Aygoren-Pursun E, Bork K, et al. WAO guideline for the management of hereditary angioedema. *World Allergy Organ J.* 2012;5(12):182-199.
209. Frank MM. Update on preventive therapy (prophylaxis) for hereditary angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2013;33(4):495-503.
210. Greve J, Strassen U, Gorczyza M, et al. Prophylaxis in hereditary angioedema (HAE) with C1 inhibitor deficiency. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016;14(3):266-275.
211. 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(2):99-107.
212. Betschel S, Badiou J, Binkley K, et al. Canadian hereditary angioedema guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2014;10(1):50.
213. Aygoren-Pursun E, Soteris DF, Nieto-Martinez SA, et al. A randomized trial of human C1 inhibitor prophylaxis in children with hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019;30(5): 553-561.
214. Lumry W, Manning ME, Hurewitz DS, et al. Nanofiltered C1-esterase inhibitor for the acute management and prevention of hereditary angioedema attacks due to C1-inhibitor deficiency in children. *J Pediatr.* 2013;162(5):1017-1022. e1011-1012.
215. Lumry WR, Martinez-Saguer I, Yang WH, et al. Fixed-dose subcutaneous C1-inhibitor liquid for prophylactic treatment of C1-INH-HAE: SAHARA randomized study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(5):1610-1618. e1614.

216. Zuraw BL, Cicardi M, Longhurst HJ, et al. Phase II study results of a replacement therapy for hereditary angioedema with subcutaneous C1-inhibitor concentrate. *Allergy*. 2015;70(10):1319-1328.
217. 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(1):77-84.
218. Giardino F, Cicardi M, Neri S. Use of subcutaneous-C1 INH for acute therapy and prophylaxis of a child with HAE. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(3):296-297.
219. Kruger R, Dahlinger N, Magerl M, von Bernuth H, Wahn V. Daily subcutaneous administration of human C1 inhibitor in a child with hereditary angioedema type 1. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(2):223-224.
220. Weller K, Kruger R, Maurer M, Magerl M. Subcutaneous self-injections of C1 inhibitor: an effective and safe treatment in a patient with hereditary angio-oedema. *Clin Exp Dermatol*. 2016;41(1):91-93.
221. Lumry WR, Craig T, Zuraw B, et al. Health-related quality of life with subcutaneous C1-inhibitor for prevention of attacks of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(5):1733-1741. e1733.
222. Andarawewa S, Aygoren-Pursun E. Subcutaneous C1-Inhibitor Concentrate for prophylaxis during pregnancy and lactation in a patient with C1-INH- HAE. *Clin Case Rep*. 2021;9(3):1273-1275.
223. Weller K, Maurer M, Fridman M, Supina D, Schranz J, Magerl M. Health-related quality of life with hereditary angioedema following prophylaxis with subcutaneous C1-inhibitor with recombinant hyaluronidase. *Allergy Asthma Proc*. 2017;38(2):143-151.
224. Bernstein JA, Li HH, Craig TJ, et al. Indirect comparison of intravenous vs. subcutaneous C1-inhibitor placebo-controlled trials for routine prevention of hereditary angioedema attacks. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019;15:13.
225. Hahn J, Nordmann-Kleiner M, Trainotti S, Hoffmann TK, Greve J. Successful long-term prophylactic treatment with subcutaneous C1 esterase inhibitor in a patient with hereditary angioedema. *J Pharm Pract*. 2020;33(6):907-911.
226. Craig T, Busse P, Gower RG, et al. Long-term prophylaxis therapy in patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(6):673-679.
227. Rasmussen ER, Aagaard L, Bygum A. Real-life experience with long-term prophylactic C1 inhibitor concentrate treatment of patients with hereditary angioedema: effectiveness and cost. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;116(5):476-477.
228. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Schwerwiegende thrombenbildung nach Berinert® HS. *Deutsches Ärzteblatt*. 2000;97(15):A-1016.
229. Crowther M, Bauer KA, Kaplan AP. The thrombogenicity of C1 esterase inhibitor (human): review of the evidence. *Allergy Asthma Proc*. 2014;35(6):444-453.
230. 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(2):164-170.
231. Kalaria S, Craig T. Assessment of hereditary angioedema treatment risks. *Allergy Asthma Proc*. 2013;34(6):519-522.
232. 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(5):963-971.
233. Burnham K, Reinert JP. Thromboembolic risk of C1 esterase inhibitors: a systematic review on current evidence. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020;13(7):779-786.
234. Bork K, Hardt J. Hereditary angioedema: increased number of attacks after frequent treatments with C1 inhibitor concentrate. *Am J Med*. 2009;122(8):780-783.
235. Banerji A, Busse P, Shennak M, et al. Inhibiting plasma kallikrein for hereditary angioedema prophylaxis. *N Engl J Med*. 2017;376(8):717-728.



236. Chyung Y, Vince B, Iarrobino R, et al. A phase 1 study investigating DX-2930 in healthy subjects. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;113(4):460-466. e462.
237. Riedl MA, Maurer M, Bernstein JA, et al. Lanadelumab demonstrates rapid and sustained prevention of hereditary angioedema attacks. *Allergy*. 2020;75(11):2879-2887.
238. Takeda. Prescribing Information Lanadelumab 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/takhzyro>. Accessed August 21, 2021.
239. Ohsawa I, Honda D, Suzuki Y, et al. Oral berotralstat for the prophylaxis of hereditary angioedema attacks in patients in Japan: a phase 3 randomized trial. *Allergy*. 2021;76(6):1789-1799.
240. Aygoren-Pursun E, Bygum A, Grivcheva-Panovska V, et al. Oral plasma kallikrein inhibitor for prophylaxis in hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2018;379(4):352-362.
241. BioCryst. Prescribing information Orladeyo. 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/orladeyo>. Accessed August 21, 2021.
242. Manning ME, Kashkin JM. Berotralstat (BCX7353) is a novel oral prophylactic treatment for hereditary angioedema: review of phase II and III studies. *Allergy Asthma Proc*. 2021;42(4):274-282.
243. Farkas H, Stobiecki M, Peter J, et al. Long-term safety and effectiveness of berotralstat for hereditary angioedema: the open-label APeX-S study. *Clin Transl Allergy*. 2021;11(4):e12035.
244. Banerji A, Anderson J, Johnston DT. Optimal management of hereditary angioedema: shared decision-making. *J Asthma Allergy*. 2021;14:119-125.
245. Valerieva A, Caccia S, Cicardi M. Recombinant human C1 esterase inhibitor (Conestat alfa) for prophylaxis to prevent attacks in adult and adolescent patients with hereditary angioedema. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(9):707-718.
246. Castaldo AJ, Jervelund C, Corcoran D, Boysen HB, Christiansen SC, Zuraw BL. Assessing the cost and quality-of-life impact of on-demand-only medications for adults with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc*. 2021;42(2):108-117.
247. Mendivil J, Murphy R, de la Cruz M, et al. Clinical characteristics and burden of illness in patients with hereditary angioedema: findings from a multinational patient survey. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):94.
248. Agostoni A, Cicardi M, Martignoni GC, Bergamaschini L, Marasini B. Danazol and stanozolol in long-term prophylactic treatment of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 1980;65(1):75-79.
249. Blackmore WP. Danazol in the treatment of hereditary angio-neurotic oedema. *J Int Med Res*. 1977;5(Suppl 3):38-43.
250. 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(2):153-161.
251. 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(4):419-426.
252. Gelfand JA, Sherins RJ, Alling DW, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with danazol. Reversal of clinical and biochemical abnormalities. *N Engl J Med*. 1976;295(26):1444-1448.
253. 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(3):256-262.
254. Kreuz W, Martinez-Saguer I, Aygoren-Pursun E, Rusicke E, Heller C, Klingebiel T. C1-inhibitor concentrate for individual replacement therapy in patients with severe hereditary angioedema refractory to danazol prophylaxis. *Transfusion*. 2009;49(9):1987-1995.
255. Sheffer AL, Fearon DT, Austen KF. Clinical and biochemical effects of stanozolol therapy for hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 1981;68(3):181-187.

256. 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.
257. Bouillet L, Gompel A. Hereditary angioedema in women: specific challenges. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2013;33(4):505-511.
258. Brunskill PJ. The effects of fetal exposure to danazol. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992;99(3):212-215.
259. Wentz AC. Adverse effects of danazol in pregnancy. *Ann Intern Med.* 1982;96(5):672-673.
260. Riedl MA. Critical appraisal of androgen use in hereditary angioedema: a systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;114(4):281-288. e287.
261. Stankovic I, Vlahovic-Stipac A, Putnikovic B, Cvetkovic Z, Neskovic AN. Concomitant administration of simvastatin and danazol associated with fatal rhabdomyolysis. *Clin Ther.* 2010;32(5):909-914.
262. Johnston DT, Henry Li H, Craig TJ, et al. Androgen use in hereditary angioedema: a critical appraisal and approaches to transitioning from androgens to other therapies. *Allergy Asthma Proc.* 2021;42(1):22-29.
263. Craig TJ. Appraisal of danazol prophylaxis for hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2008;29(3):225-231.
264. Sheffer AL, Fearon DT, Austen KF. Methyltestosterone therapy in hereditary angioedema. *Ann Intern Med.* 1977;86(3):306-308.
265. Bork K, Pitton M, Harten P, Koch P. Hepatocellular adenomas in patients taking danazol for hereditary angio-oedema. *Lancet.* 1999;353(9158):1066-1067.
266. Bork K, Schneiders V. Danazol-induced hepatocellular adenoma in patients with hereditary angio-oedema. *J Hepatol.* 2002;36(5):707-709.
267. 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(2):147-157.
268. Hochberg Z, Pacak K, Chrousos GP. Endocrine withdrawal syndromes. *Endocr Rev.* 2003;24(4):523-538.
269. Wu YS, Chen SD, Li TH, Liu JS, Lan MY, Chang YY. Intracranial hypertension associated with danazol withdrawal: a case report. *Acta Neurol Taiwan.* 2007;16(3):173-176.
270. Lundh B, Laurell AB, Wetterqvist H, White T, Granerus G. A case of hereditary angioneurotic oedema, successfully treated with epsilon-aminocaproic acid. Studies on C1 esterase inhibitor, C1 activation, plasminogen level and histamine metabolism. *Clin Exp Immunol.* 1968;3(7):733-745.
271. Gwynn CM. Therapy in hereditary angioneurotic oedema. *Arch Dis Child.* 1974;49(8):636-640.
272. Blohme G. Treatment of hereditary angioneurotic oedema with tranexamic acid. A random double-blind cross-over study. *Acta Med Scand.* 1972;192(4):293-298.
273. Sheffer AL, Austen KF, Rosen FS. Tranexamic acid therapy in hereditary angioneurotic edema. *N Engl J Med.* 1972;287(9):452-454.
274. Lundh B. Tranexamic acid in hereditary angioneurotic edema—a progress report. *N Engl J Med.* 1973;288(1):53.
275. 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(2):308-320.
276. Farkas H, Harmat G, Fust G, Varga L, Visy B. Clinical management of hereditary angio-oedema in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002;13(3):153-161.



277. Katelaris CH, Lima H, Marsland A, Weller K, Shah A, Wasserman S. How to measure disease activity, impact, and control in patients with recurrent wheals, angioedema, or both. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(6):2151-2157.
278. Balla Z, Ignacz B, Varga L, Kohalmi KV, Farkas H. How angioedema quality of life questionnaire can help physicians in treating C1-inhibitor deficiency patients? *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021;61(1):50-59.
279. Bork K, Anderson JT, Caballero T, et al. Assessment and management of disease burden and quality of life in patients with hereditary angioedema: a consensus report. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2021;17(1):40.
280. Kulthanan K, Chularojanamontri L, Rujitharanawong C, Weerasubpong P, Weller K, Maurer M. Angioedema activity score (AAS): a valid and reliable tool to use in asian patients. *Biomed Res Int.* 2019;2019:9157895.
281. Kulthanan K, Chularojanamontri L, Rujitharanawong C, Weerasubpong P, Maurer M, Weller K. Angioedema quality of life questionnaire (AE-QoL) -interpretability and sensitivity to change. *Health Qual Life Outcomes.* 2019;17(1):160.
282. Bygum A, Busse P, Caballero T, Maurer M. Disease severity, activity, impact, and control and how to assess them in patients with hereditary angioedema. *Front Med (Lausanne).* 2017;4:212.
283. Nordenfelt P, Nilsson M, Lindfors A, Wahlgren CF, Bjorkander J. Health-related quality of life in relation to disease activity in adults with hereditary angioedema in Sweden. *Allergy Asthma Proc.* 2017;38(6):447-455.
284. Riedl MA, Aygoren-Pursun E, Baker J, et al. Evaluation of avoralstat, an oral kallikrein inhibitor, in a Phase 3 hereditary angioedema prophylaxis trial: the OPuS-2 study. *Allergy.* 2018;73(9):1871-1880.
285. Aygoren-Pursun E, Magerl M, Graff J, et al. Prophylaxis of hereditary angioedema attacks: a randomized trial of oral plasma kallikrein inhibition with avoralstat. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(3):934-936. e935.
286. Fukunaga A, Morita E, Miyagi T, et al. Efficacy, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of intravenous C1 inhibitor for long-term prophylaxis and treatment of breakthrough attacks in Japanese subjects with hereditary angioedema: a phase 3 open-label study. *Arerugi.* 2020;69(3):192-203.
287. Squeglia V, Barbarino A, Bova M, et al. High attack frequency in patients with angioedema due to C1-inhibitor deficiency is a major determinant in switching to home therapy: a real-life observational study. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11(1):133.
288. 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. In *Global Forum on Hereditary Angioedema*, Warsaw, Poland: Dpt. of Dermatology and Allergy, Allergie-Centrum- Charité, Charité -Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin; 2016.
289. 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(10):1229-1235.
290. Christiansen SC, Davis DK, Castaldo AJ, Zuraw BL. Pediatric hereditary angioedema: onset, diagnostic delay, and disease severity. *Clin Pediatr (Phila).* 2016;55(10):935-942.
291. Martinez-Saguer I, Graff J, Rusicke E, Aygören-Pürsün E, Klingebiel T, Kreuz W. Does early clinical manifestation of hereditary angioedema (HAE) influence the clinical course of the disease? *J Allergy Clin Immun.* 2013;131(2):AB30.
292. Martinez-Saguer I, Farkas H. Erythema marginatum as an early symptom of hereditary angioedema: case report of 2 newborns. *Pediatrics.* 2016;137(2):e20152411.

293. Nguyen A, Zuraw BL, Christiansen SC. Contact system activation during erythema marginatum in hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124(4):394-395. e391.
294. Boyle RJ, Nikpour M, Tang ML. Hereditary angio-oedema in children: a management guideline. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005;16(4):288-294.
295. Caballero T. Angio-oedema due to hereditary C1 inhibitor deficiency in children. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2013;41(1):45-53.
296. Farkas H. Pediatric hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010;6(1):18.
297. 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(2):300-313.
298. Frank MM, Zuraw B, Banerji A, et al. Management of children with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Pediatrics.* 2016;138(5):e20160575.
299. Wahn V, Aberer W, Aygoren-Pursun E, et al. Hereditary angioedema in children and adolescents -A consensus update on therapeutic strategies for German-speaking countries. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31(8):974-989.
300. 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(1):55.
301. Nielsen EW, Johansen HT, Holt J, Mollnes TE. C1 inhibitor and diagnosis of hereditary angioedema in newborns. *Pediatr Res.* 1994;35(2):184-187.
302. Yokoyama K, Horiuchi T, Hashimura C, Yoshida A. A novel C1 inhibitor gene mutation in a family with hereditary angioedema: use of genetic analysis to facilitate early diagnosis. *Allergol Int.* 2020;69(1):148-149.
303. Grumach AS, Ceccon ME, Rutz R, Fertig A, Kirschfink M. Complement profile in neonates of different gestational ages. *Scand J Immunol.* 2014;79(4):276-281.
304. Spath PJ, Angioedema Wuthrich B. A review on the acquired, allergic or non-allergic, and the hereditary forms. *Recenti Prog Med.* 1990;81(7-8): 513-531.
305. Speletas M, Szilagyi A, Psarros F, et al. Hereditary angioedema: molecular and clinical differences among European populations. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(2):570-573.
306. 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(13):3536-3544.
307. Farkas H, Reshef A, Aberer W, et al. Treatment effect and safety of icatibant in pediatric patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(6):1671-1678. e1672.
308. Lumry W, Soteres 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(7):674-680.
309. Farkas H, Csuka D, Zotter Z, et al. Treatment of attacks with plasma-derived C1-inhibitor concentrate in pediatric hereditary angioedema patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(3):909-911.
310. Farkas H, Csuka D, Zotter Z, Varga L, Fust G. Prophylactic therapy in children with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(2):579-582. e571-572.
311. 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.
312. 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(6):383-386.

313. Bouillet L, Longhurst H, Boccon-Gibod I, et al. Disease expression in women with hereditary angioedema. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(5):484. e481-484.
314. Saule C, Boccon-Gibod I, Fain O, et al. Benefits of progestin contraception in non-allergic angioedema. *Clin Exp Allergy.* 2013;43(4):475-482.
315. Zotter Z, Csuka D, Szabo E, et al. The influence of trigger factors on hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:44.
316. Farkas H, Varga L, Szeplaki G, Visy B, Harmat G, Bowen T. Management of hereditary angioedema in pediatric patients. *Pediatrics.* 2007;120(3):e713-e722.
317. 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(1):44-49.
318. 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(2):131. e131-137.
319. 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(3):161-167.
320. Satomura A, Fujita T, Nakayama T. Comparison of the frequency of angioedema attack, before and during pregnancy, in a patient with type I hereditary angioedema. *Intern Med.* 2018;57(5):751-755.
321. Sankrithi P, Shah K, Bernabe CC. Pregnancy-induced exacerbation of hereditary angioedema in a multiparous caucasian female. *Cureus.* 2020;12(5):e8006.
322. 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.
323. Halbmayer WM, Hopmeier P, Mannhalter C, et al. C1-esterase inhibitor in uncomplicated pregnancy and mild and moderate preeclampsia. *Thromb Haemost.* 1991;65(2):134-138.
324. Ogston D, Walker J, Campbell DM. C1 inactivator level in pregnancy. *Thromb Res.* 1981;23(4-5): 453-455.
325. Baker JW, Craig TJ, Riedl MA, et al. Nanofiltered C1 esterase inhibitor (human) for hereditary angioedema attacks in pregnant women. *Allergy Asthma Proc.* 2013;34(2):162-169.
326. 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(3):216-221.
327. Brooks JP, Radojicic C, Riedl MA, Newcomer SD, Banerji A, Hsu FI. Experience with intravenous plasma-derived C1-inhibitor in pregnant women with hereditary angioedema: a systematic literature review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(6):1875-1880. e1873.
328. Kardum Z, Prus V, Milas Ahic J, Kardum D. Successful treatment with Cinryze(R) replacement therapy of a pregnant patient with hereditary angioedema: a case report. *J Med Case Rep.* 2021;15(1):20.
329. Moldovan D, Bernstein JA, Hakl R, et al. Safety of recombinant human C1 esterase inhibitor for hereditary angioedema attacks during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(8):2938-2940.
330. Kaminsky LW, Kelbel T, Ansary F, Craig T. Multiple doses of icatibant used during pregnancy. *Allergy Rhinol (Providence).* 2017;8(3):178-181.
331. 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(8):1026-1028.
332. Zanichelli A, Mansi M, Periti G. Icatibant exposure during pregnancy in a patient with hereditary angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015;25(6):447-449.
333. 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(7):541-544.

334. Nathani F, Sullivan H, Churchill D. Pregnancy and C1 esterase inhibitor deficiency: a successful outcome. *Arch Gynecol Obstet.* 2006;274(6):381-384.
335. 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(3):117-119.
336. Gorman PJ. Hereditary angioedema and pregnancy: a successful outcome using C1 esterase inhibitor concentrate. *Can Fam Physician Med Fam Can.* 2008;54(3):365-366.
337. 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(2):366-367.
338. Bouillet L, Lehmann A, Gompel A, et al. Hereditary angioedema treatments: recommendations from the French national center for angioedema (Bordeaux consensus 2014). *Presse Med.* 2015;44(5):526-532.
339. Gilad O, Merlob P, Stahl B, Klinger G. Outcome following tranexamic acid exposure during breastfeeding. *Breastfeed Med.* 2014;9(8):407-410.
340. Katelaris CH. Self-management plans in patients with hereditary angioedema: strategies, outcomes and integration into clinical care. *J Asthma Allergy.* 2020;13:153-158.
341. Longhurst H. Optimum use of acute treatments for hereditary angioedema: evidence-based expert consensus. *Front Med (Lausanne).* 2017;4:245.
342. Paige D, Maina N, Anderson JT. Hereditary angioedema: Comprehensive management plans and patient support. *Allergy Asthma Proc.* 2020;41(Suppl 1):S38-S42.
343. Riedl MA. Creating a comprehensive treatment plan for hereditary angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2013;33(4):471-485.
344. Williams AH, Craig TJ. Perioperative management for patients with hereditary angioedema. *Allergy Rhinol (Providence).* 2015;6(1):50-55.
345. Zuraw BL. Diagnosis and management of hereditary angioedema: an American approach. *Transfus Apher Sci.* 2003;29(3):239-245.
346. 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(5):458-467.
347. 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(3):172-181.
348. Banerji A, Busse P, Christiansen SC, et al. Current state of hereditary angioedema management: a patient survey. *Allergy Asthma Proc.* 2015;36(3):213-217.
349. Boccon-Gibod I. Hereditary angioedema: treatment and educational therapeutic program. *Presse Med.* 2015;44(1):78-88.
350. Nasr IH, Manson AL, Al Wahshi HA, Longhurst HJ. Optimizing hereditary angioedema management through tailored treatment approaches. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12(1):19-31.
351. Aygoren-Pursun E, Bork K. Hereditary angioedema. *Der Internist.* 2019;60(9):987-995.
352. 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(1):21.
353. Gill P, Betschel SD. The clinical evaluation of angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017;37(3):449-466.
354. Manson AL, Price A, Dempster J, et al. In pursuit of excellence: an integrated care pathway for C1 inhibitor deficiency. *Clin Exp Immunol.* 2013;173(1):1-7.
355. Krack AT, Bernstein JA, Ruddy RM. Recognition, evaluation, and management of pediatric hereditary angioedema. *Pediatr Emerg Care.* 2021;37(4):218-223.



356. Maurer M, Aberer W, Agondi R, et al. Definition, aims, and implementation of GA(2) LEN/HAEi Angioedema Centers of Reference and Excellence. *Allergy*. 2020;75(8):2115-2123.
357. Serpa FS, Mansour E, Aun MV, et al. Hereditary angioedema: how to approach it at the emergency department? *Einstein (Sao Paulo)*. 2021;19:eRW5498.
358. Pines JM, Poarch K, Hughes S. Recognition and differential diagnosis of hereditary angioedema in the emergency department. *J Emerg Med*. 2021;60(1):35-43.
359. Hahn J, Bock B, Muth CM, et al. The ulm emergency algorithm for the acute treatment of drug-induced, bradykinin-mediated angioedema. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2019;114(8):708-716.
360. Long BJ, Koyfman A, Gottlieb M. Evaluation and management of angioedema in the emergency department. *West J Emerg Med*. 2019;20(4):587-600.
361. 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.
362. Muhlberg H, Ettl N, Magerl M. An analysis of the teaching of intravenous self-administration in patients with hereditary angio-oedema. *Clin Exp Dermatol*. 2016;41(4):366-371.
363. Zanichelli A, Azin GM, Cristina F, Vacchini R, Caballero T. Safety, effectiveness, and impact on quality of life of self-administration with plasma-derived nanofiltered C1 inhibitor (Berinert(R)) in patients with hereditary angioedema: the SABHA study. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):51.
364. Aberer W, Maurer M, Reshef A, et al. Open-label, multicenter study of self-administered icatibant for attacks of hereditary angioedema. *Allergy*. 2014;69(3):305-314.
365. 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(1):100-107.
366. Bernstein JA, Riedl M, Zacek L, Shapiro RS. Facilitating home-based treatment of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc*. 2015;36(2):92-99.
367. Bygum A. Hereditary angioedema -consequences of a new treatment paradigm in Denmark. *Acta Derm Venereol*. 2014;94(4):436-441.
368. 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.
369. 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(4):417-424.
370. Tuong LA, Olivieri K, Craig TJ. Barriers to self-administered therapy for hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc*. 2014;35(3):250-254.
371. Symons C, Rossi O, Magerl M, Andritschke K. Practical approach to self-administration of intravenous C1-INH concentrate: a nursing perspective. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;161(Suppl 1):17-20.
372. 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(4):314-320.
373. 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(6):511-519.
374. Abdel-Karim O, Dizdarevic A, Bygum A. Hereditary angioedema: children should be considered for training in self-administration. *Pediatr Dermatol*. 2014;31(6):e132-e135.
375. Craig T. Triggers and short-term prophylaxis in patients with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc*. 2020;41(Suppl 1): S30-S34.

376. Steiner UC, Kolliker L, Weber-Chrysochoou C, et al. Food as a trigger for abdominal angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):90.
377. Teranishi R, Makino Y, Amano E, Shibuya H, Okada T. Perioperative management of a patient with hereditary angioedema: a case report. *Masui.* 2015;64(4):441-443.
378. 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(3):251-257.
379. 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(12):1791-1793.
380. Belbezier A, Arnaud M, Boccon-Gibod I, et al. COVID-19 as a trigger of acute attacks in people with hereditary angioedema. *Clin Exp Allergy.* 2021;51(7):947-950.
381. Can Bostan O, Tuncay G, Damadoglu E, Karakaya G, Kalyoncu AF. Effect of COVID-19 on hereditary angioedema activity and quality of life. *Allergy Asthma Proc.* 2021;42(5):403-408.
382. Grumach AS, Goudouris E, Dortas Junior S, et al. COVID-19 affecting hereditary angioedema patients with and without C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(1):508-510.
383. Mete Gokmen N, Kuman Tuncel O, Bogatekin G, et al. Psychiatric and clinical characteristics of hereditary angioedema patients who experienced attacks during COVID-19. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2021;31(4):356-357.
384. Fijen LM, Levi M, Cohn DM. COVID-19 vaccination and the risk of swellings in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(11):4156-4158.
385. Araujo-Simoes J, Boanova AGP, Constantino-Silva RN, et al. The challenges in the follow-up and treatment of brazilian children with hereditary angioedema. *Int Arch Allergy Immunol.* 2021;182(7):585-591.
386. Johnston DT, Smith RC. Hereditary angioedema: Special considerations in children. *Allergy Asthma Proc.* 2020;41(Suppl 1):S43-S46.
387. Valle SOR, Alonso MLO, Tortora RP, Abe AT, Levy SAP, Dortas SD Jr. Hereditary angioedema: Screening of first-degree blood relatives and earlier diagnosis. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40(4):279-281.



## Опитувальник для оцінки якості життя пацієнтів з САН АЕ-QoL

ППП пацієнта: \_\_\_\_\_

Дата заповнення (д м р): \_\_\_\_\_

**Інструкція щодо заповнення:** у цьому опитувальнику наведено низку запитань. Будь ласка, уважно прочитайте кожне запитання та виберіть із 5 відповідей 1 найбільш підходящу. Просимо Вас не думати довго над кожним питанням. Постарайтеся відповісти на всі запитання, відзначаючи «плюсом» лише 1 відповідь.

Будь ласка, вкажіть, як часто протягом останніх 4 тижнів Ви мали обмеження в наведених нижче сферах повсякденного життя через появи набряків (навіть якщо за цей період набряків у Вас не було)	Не було /0/	Рідко /1 за 4 тижні/	Інколи /1 протягом року/	Часто /2 в місяць/	Дуже часто /1 раз в тиждень і >/
1. Робота	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Фізична активність	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Вільний час	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Соціальна активність	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Харчування	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

За допомогою наведених нижче запитань ми хотіли б отримати більш докладну інформацію про труднощі і проблеми, які можуть бути пов'язані з набряками, що повторюються (протягом попередніх **4 тижнів**)

6. Ви важко засинаєте?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Ви прокидаєтесь вночі?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Чи відчуваєте себе втомленим протягом дня, через те, що погано спали вночі?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Чи важко Вам зосередитись?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Чи відчуваєте себе пригніченим?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- |   |                          |                          |                          |                          |                          |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 11. Чи змушені Ви обмежувати себе у виборі напоїв та їжі?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 12. Пригнічують чи заважають Вам епізоди набряків?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 13. Чи відчуваєте Ви страх очікування раптової появи набряку?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 14. Чи боїтеся Ви, що набряки можуть з'явитися частіше?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 15. Чи соромитеся Ви з'явитися в громадських місцях через набряки, що періодично з'являються?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 16. Чи відчуваєте Ви збентеження або боязкість у зв'язку з набряками, що періодично виникають?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 17. Чи побоюєтеся Ви того, що лікування набряків, що повторюються, може в довгостроковій перспективі мати для Вас негативні наслідки? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

#### **Критерії оцінювання якості життя пацієнта**

- 0 балів – хороша якість життя  
 1-17 балів – легке порушення якості життя  
 18-34 балів – середнє порушення якості життя  
 35-51 бал – виражене порушення якості життя  
 52-68 балів – дуже значне порушення якості життя

#### **AE-QoL – інструкція для інтерпретації результатів**

##### **Структура опитувальника AE-QoL**

- Функціонування – 0-16 балів
1. Порушення професійної діяльності – 0-4 бали
  2. Порушення фізичної активності – 0-4 бали
  3. Порушення дозвільної активності – 0-4 бали
  4. Порушення соціальних зв'язків – 0-4 бали
-

Втома/настрій – 0-20 балів	5. Проблеми при засипанні – 0-4 бали 6. Нічні пробудження – 0-4 бали 7. Відчуття втоми протягом дня – 0-4 бали 8. Проблеми з концентрацією – 0-4 бали 9. Відчуття зневіри – 0-4 бали
<hr/>	
Страхи/сором – 0-24 балів	10. Відчуття пригніченості через напади набряків – 0-4 бали 11. Страх перед раптовим розвитком набряку – 0-4 бали 12. Страх перед збільшенням частоти набряків – 0-4 бали 13. Соромиться відвідувати громадські місця – 0-4 бали 14. Соромиться через зовнішні прояви набряку – 0-4 бали 15. Страх несприятливих віддалених наслідків прийому ліків – 0-4 бали
<hr/>	
Харчування – 0-8 балів	16. Загальні обмеження в їжі та вживанні їжі – 0-4 бали 17. Обмеження у виборі харчових продуктів та напоїв – 0-4 бали
Загально: 68 балів – 100%	

### ***Як оцінювати AE-QoL за окремими розділами та загальний результат***

Опитувальник оцінює період 4 тижнів і включає 17 запитань, на кожне з яких пропонується 5 варіантів відповідей (вони оцінюються від 0 до 4 балів). У результаті пацієнт набирає загальну суму балів, яка переводиться в 100-бальну шкалу, що оцінюється лікарем: чим вищий відсоток, тим сильніше виражене порушення якості життя. Крім загального показника якості життя за допомогою опитувальника AE-QoL можна розрахувати показники якості життя за 4 окремими розділами: «Функціонування», «Почуття втоми/настрій», «Почуття страху/сорому» та «Харчування», щоб виявити, яку зі сфер життя захворювання впливає найбільше.

Бали за окремими групами порушень AE-QoL, а також загальний бал AE-QoL розраховують за такою формулою:

$$\Sigma \text{ балів пацієнта} / \text{макс } \Sigma \text{ балів} \times 100$$

Опитувальник підтвердив свою чутливість у валідаційному дослідженні, результати якого опубліковано у 2012 р. Дане дослідження проведено на базі 2 центрів Німеччини: «Шаріте» Берлінського університету та відділення дерматології Університетського медичного центру в Майнці.

Weller K, Groffik A, Magerl M, et al. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy*. 2012;67(10):1289-98. DOI:10.1111/all.12007

Weller K, Magerl M, Peveling-Oberhag A et al (2016) The Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) – assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference. *Allergy* 71:1203–1209. <https://doi.org/10.1111/all.12900>