

С1-ІНГІТОР ДЛЯ ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ ІЗ СПАДКОВИМ АНГІОНЕВРОТИЧНИМ НАБРЯКОМ (САН)



С1-ІНГ, схвалений для профілактики та невідкладного лікування нападів у пацієнтів дитячого віку, підлітків та дорослих¹



С1-ІНГ, понад 8 років досвіду застосування в клінічній практиці²



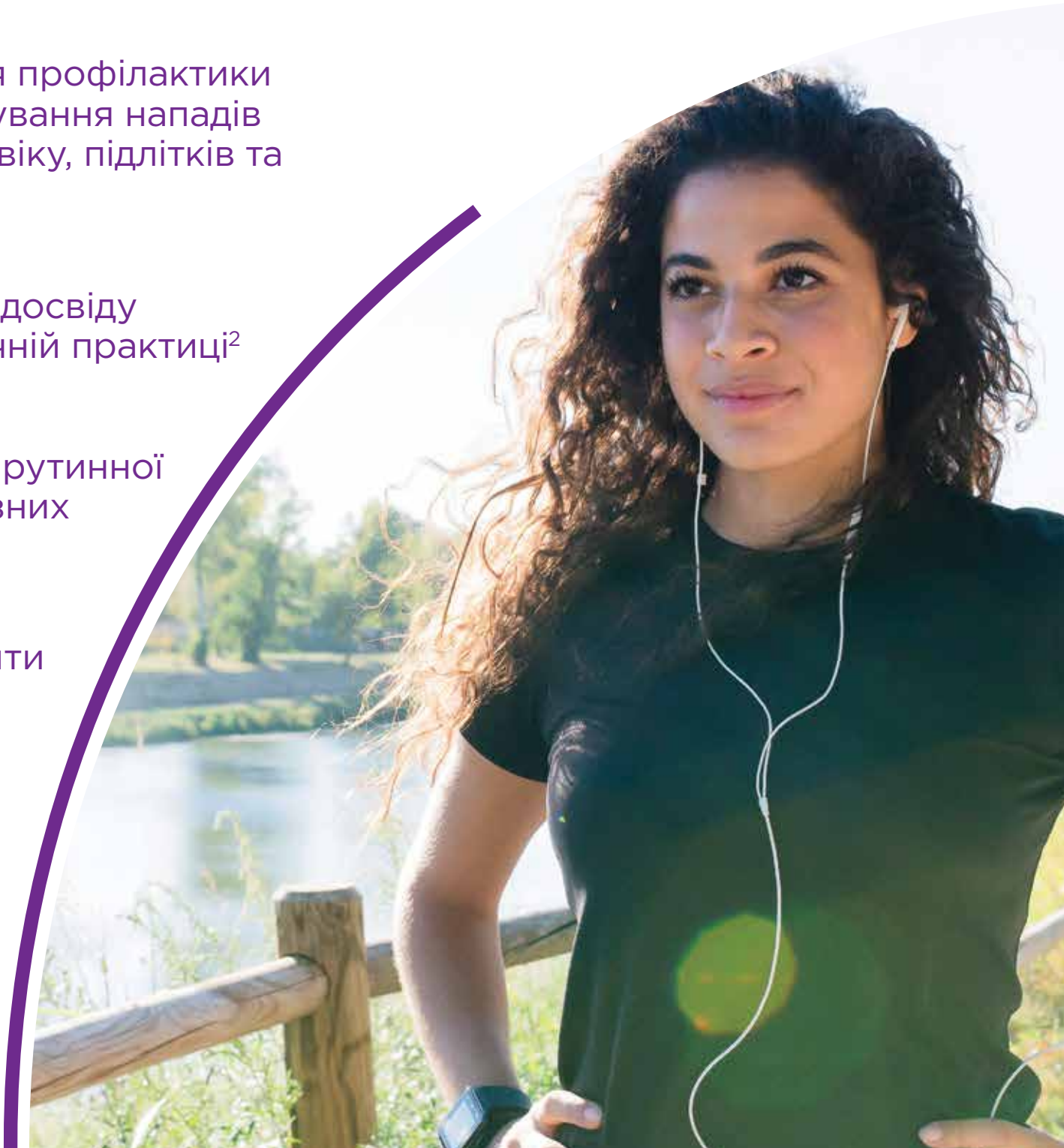
1 фіксована доза для рутинної профілактики для різних вікових груп



можливість покращити якість життя³



лікування, яке добре переноситься²



НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ. Сінрайз 500 МО порошок і розчинник для приготування розчину для ін'єкції
ЯКІСНИЙ І КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД. Кожний одноразовий флакон порошку містить 500 міжнародних одиниць (МО) інгібітору С1 (людини), одержаного з плазми донорів. Після відновлення один флакон містить 500 МО інгібітору С1 (людини) на 5 мл, що відповідає концентрації 100 МО/мл. Одна МО еквівалентна кількості інгібітора С1, присутнього в 1 мл нормальної людської плазми. Загальний вміст білка у відновленому розчині становить 15 ± 5 мг/мл. **Терапевтичні показання.** Лікування і профілактика нападів ангіоневротичного набряку перед проведенням процедури у дорослих, підлітків і дітей (від 2 років і старше) зі спадковим ангіоневротичним набряком (САН). Рутинна профілактика нападів ангіоневротичного набряку у дорослих, підлітків та дітей (6 років та старше) з важкими і рецидивуючими нападами спадкового ангіоневротичного набряку (САН), які не переносять або недостатньо захищені пероральним профілактичним лікуванням, або у пацієнтів, які неадекватно реагують на повторне невідкладне лікування. **Спосіб застосування та дози.** Лікування препаратом Сінрайз слід починати під наглядом лікаря, який має досвід догляду за пацієнтами зі спадковим ангіоневротичним набряком (САН).
Дози. Дорослі. Лікування нападів ангіоневротичного набряку
• 1000 МО Сінрайз при перших ознаках початку нападу ангіоневротичного набряку.
• Другу дозу 1000 МО можна вводити, якщо пацієнт не відреагував адекватно через 60 хвилин.
• Для пацієнтів, які мають гортанні напади або якщо початок лікування затримується, другу дозу можна вводити раніше, ніж через 60 хвилин.
Рутинна профілактика нападів ангіоневротичного набряку
• Рекомендована початкова доза для рутинної профілактики нападів ангіоневротичного набряку становить 1000 МО Сінрайз кожні 3 або 4 дні; інтервал дозування можна коригувати відповідно до індивідуальної реакції. Слід регулярно переглядати необхідність регулярної профілактики препаратом Сінрайз.
Профілактика нападів ангіоневротичного набряку перед проведенням процедури
• 1000 МО препарату Сінрайз протягом 24 годин перед медичною, стоматологічною або хірургічною процедурою.
Пацієнти дитячого віку. Підлітки. Для лікування, рутинної профілактики і профілактики перед проведенням процедури у підлітків віком від 12 до 17 років доза така ж, як і для дорослих. **Діти.** Безпека та ефективність препарату Сінрайз у дітей віком до 2 років не встановлена. Дані, що підтримують рекомендації з дозування у дітей молодше 6 років, дуже обмежені. **Пацієнти літнього віку.** Спеціальні дослідження не проводились. Для лікування, рутинної профілактики і профілактики перед проведенням процедури у літніх пацієнтів віком 65 років і старше, доза така ж, як і для дорослих. **Пацієнти з порушенням функції нирок або печінки.** Спеціальні дослідження не проводились. Для лікування, рутинної профілактики і профілактики перед проведенням процедури у пацієнтів з порушенням функції нирок або печінки доза препарату така ж, як і для дорослих. **Спосіб застосування.** Для внутрішньовенного введення. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин. **Побічні реакції.** Побічні реакції на лікування препаратом Сінрайз класифікуються за системно-органними класами MedDRA та абсолютною частотою. В кожній групі частоти побічні реакції представлені в порядку зменшення серйозності. Частоти визначаються як дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), не часто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$) і невідомо (не можуть бути оцінені за наявними даними). Найбільш поширеними побічними реакціями, що спостерігаються після інфузії препарату Сінрайз, про які повідомлялося у клінічних дослідженнях та післяреєстраційних звітах були: **Порушення з боку імунної системи:** реакція підвищеної чутливості. **Порушення з боку нервової системи:** головний біль, запаморочення. **Порушення з боку шлунково-кишкової системи:** нудота, блювання. **З боку шкіри та підшкірних тканин:** висип, еритема, свербіж. Загальні порушення та реакції у місці застосування: висип/еритема у місці ін'єкції, біль у місці інфузії, гіпертермія. **Термін придатності:** 2 роки. Препарат необхідно використати одразу після відновлення. Проте хімічна і фізична стабільність при використанні була продемонстрована протягом 3 годин при кімнатній температурі ($15^{\circ}\text{C} - 25^{\circ}\text{C}$). **Особливі заходи при зберіганні.** Зберігати при температурі не вище 25°C . Не заморозувати. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла. **Власник реєстраційного посвідчення.** Шайер Сервісез BVBA (ShireServices BVBA), Рю Монтойер 47, В - 1000 Брюссель, Бельгія. **НОМЕР РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ:** № UA/17978/01/01 від 17.03.2020

Вплив пандемії COVID-19 на підходи до ведення пацієнтів зі спадковим ангіонабряком

10-11 грудня 2020 р. відбулася науково-практична конференція «Міжнародні Різдвяні читання у Львові» на тему «Виклики сьогодення: COVID-19 та імунокомпрометовані пацієнти». Серед обговорюваних під час конференції актуальних питань особливу увагу привернув виступ доцента кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, кандидата медичних наук Христини Олександрівни Ліщук-Якимович, який стосувався впливу пандемії на підходи до ведення пацієнтів зі спадковим ангіонабряком (САН).

Перед виступом Христини Олександрівни слухачам продемонстрували нетривалий відеоролик, присвячений ключовим моментам теми САН.

САН уражає приблизно 1 особу на кожні 50 000 популяції планети та з однаковою частотою зустрічається в чоловіків і жінок, хоча вираженість загострень є більшою серед жіночого населення. Основна патогенетична ланка САН – дефіцит або порушення функції інгібітора С1-естерази (С1-інгібітора), на тлі якого відбувається надмірна продукція брадикініну, що і спричиняє набряк. САН розподіляється на два типи: I тип спостерігається приблизно у 85% хворих і характеризується низьким рівнем С1-інгібітора, а II типу (15% випадків) притаманна дисфункція цього білка. Обидва типи САН зумовлені мутацією гена SERPING1.

Клінічно в пацієнтів із САН спостерігаються непередбачувані набряки шкіри та слизових оболонок, які найчастіше уражають обличчя, кінцівки, живіт, гортань і статеві органи. Тригерами таких загострень є стреси, травми, інфекційні процеси та гормональні розлади, однак у багатьох випадках визначити тригер неможливо.

У зв'язку з неспецифічністю симптомів САН і рідкісністю цієї хвороби в більшості випадків діагноз ставиться зі значною затримкою після появи перших симптомів. Поширеними хибними діагнозами за САН є синдром подразненого кишечника, кишкова непрохідність, колька, алергічний, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, виразка шлунка, алергічний чи неалергічний ангіоневротичний набряк, лейкоз, кропив'янка тощо.

Виснажливий вплив нападів САН, їхній неочікуваний характер і виражений больовий синдром можуть мати чіткий негативний вплив на якість життя хворого та членів його родини. Через загострення пацієнти із САН нерідко змушені пропускати роботу чи навчання. Крім того, набряк може бути настільки потужним, що хворий потребуватиме госпіталізації. Через ризик загострень САН лікарі часто рекомендують таким хворим уникати фізичних навантажень і тих видів діяльності, що можуть спричинити стрес.

Пацієнти із САН часто повідомляють про наявність у них тривожності чи страху, зумовлених думками про майбутнє загострення та про можливість успадкування хвороби їхніми дітьми. У значній кількості пацієнтів із САН також спостерігається депресія.

Доповідачка зауважила, що в період пандемії коронавірусної хвороби всі пацієнти імунологічно-алергічного профілю потребують особливої уваги.

Вірусу SARS-CoV-2 притаманні сферична форма та тонкий нуклеокапсид нерівномірної структури і середнього розміру. Оболонка цього вірусу містить чотири основні білки: спайк-білок S, нуклеокапсидний білок N, мембранний білок M і білок оболонки E. Головним учасником процесу інфікування вірусом клітин організму-господаря є спайк-білок S, який відповідає за взаємодію вірусу з рецепторами на поверхні клітин.

Потрапляння будь-якого вірусу в клітину організму-господаря розподіляється на три етапи: зв'язування вірусу з рецепторами цієї клітини, злиття ліпідних оболонок і мембран вірусу із плазматичною мембраною клітини та вивільнення геному вірусу всередині клітини з подальшою активною реплікацією. Від перебігу всіх цих етапів залежить те, наскільки інтенсивно вірус уражатиме макроорганізм.

Групи ризику інфікування COVID-19 можна розподілити на медичні (люди літнього віку; хворі на первинні імунодефіцити, артеріальну гіпертензію, рак, цукровий діабет, автоімунні хвороби та хвороби дихальних шляхів; пацієнти, які лікуються імуносупресивними методами (фармакотерапія, променева терапія); контактні особи в разі COVID-19), а також соціальні (медичні працівники, освітяни). До пацієнтів, котрі потребують підвищеної уваги лікарів, належать і хворі з САН.

За визначенням, САН є рідкісним (орфанним) потенційно життєвонебезпечним генетично детермінованим аутосомно-домінантним захворюванням, пов'язаним з дефіцитом або зниженням функції С1-інгібітора. За даними різних авторів, на САН страждає 1 людина на 10-150 тис. населення, отже, в Україні має бути не так і мало таких пацієнтів. Однак наразі офіційна статистика відсутня, хоча планується створення відповідного реєстру.

За даними онлайн-опитування 63 пацієнтів із САН, ці хворі звертаються до лікаря в середньому 4,7 р/рік. Це залежить насамперед від частоти нападів, яка варіює від <1 р/рік до >1 р/тиж, а також від локалізації набряку. 69,4% пацієнтів із САН не звертаються по медичну допомогу, що обумовлює високий ризик життєвонебезпечних нападів.

Через дисбаланс функціонування системи комплементу пацієнти із САН є уразливішими до COVID-19. Крім того, цим захворюванням притаманні певні спільні патофізіологічні ознаки, зокрема активація калікреїн-кінінової системи, підвищена коагуляційна активність та прозапальний стан.

Продромальні ознаки САН включають сильну втому, м'язовий біль, біль у животі, розлад шлунка, нудоту, здуття живота, надмірне газоутворення, головний біль, грипоподібні симптоми. Ці продромальні ознаки можуть слугувати для пацієнта попередженням про наближення нападу, що дає йому змогу вчасно звернутися по медичну допомогу. Однак слід зауважити, що частина цих продромальних симптомів схожа на симптоми початкового періоду COVID-19.

Що стосується самого нападу САН, то близько половини набряків уражають кінцівки, 25-50% – живіт. Абдомінальні епізоди можуть супроводжуватися легким або вираженим больовим синдромом і спазмами, ознаками кишкової непрохідності. Особливо небезпечною є обструкція верхніх дихальних шляхів унаслідок нападу САН (близько 1% випадків), оскільки цей стан загрожує асфіксією та летальними наслідками. Комплемент-залежним набрякам притаманна повільна зворотна динаміка симптомів: набряки підшкірної клітковини регресують упродовж 2-5 днів, абдомінальні симптоми – впродовж 12-24 год. Набряк за САН є неболючим, блідим, щільним, напруженим, холодним на дотик, має чіткі межі та не супроводжується свербіжем. Характерна особливість – відсутність ефекту від застосування глюкокортикоїдів та антигістамінних засобів. Ці особливості дають змогу відрізнити набряк за САН від набряку при алергічних і ревматологічних захворюваннях.

Як під час нападів, так і протягом періоду ремісії у пацієнтів із САН спостерігаються посилені коагуляція та фібринолітична активність. При функціональному дефіциті С1-інгібітора рівень протромбіну, тромбіну та D-димерів є вищим, ніж в осіб без САН, а під час нападу ці показники ще більше зростають. При інфікуванні COVID-19 ці порушення посилюються, що обумовлює високу схильність до тромбозів.

Підозра на САН має з'являтися в лікаря на основі анамнезу раптових набряків з типовою клінічною картиною, які не знімають антигістамінними препаратами чи глюкокортикоїдами, або періодичних непояснюваних болів у животі. Першочергове лабораторне обстеження передбачає визначення концентрації та функції С1-інгібітора, а також концентрації білка комплементу С4. Зниження всіх цих показників свідчить про САН I типу; цей результат слід підтвердити повторним аналізом. Якщо концентрація С1-інгібітора нормальна чи підвищена, а функція знижена, в пацієнта спостерігається САН II типу. Такий результат також потребує підтвердження. При отриманні нормальних або суперечливих результатів доцільно повторити визначення вищезазначених показників під час набрякового нападу.



Х.О. Ліщук-Якимович

Під час ведення пацієнтів із САН велике значення має елімінація тригерів загострень: лікування інфекційних процесів; за можливості – відміна й уникнення вживання естрогенів, контрацептивів, замісної гормональної терапії, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, активаторів плазміногену; запобігання фізичному та емоційному стресу.

Стратегія фармакотерапії САН насамперед передбачає застосування концентрату С1-інгібітора, який здатен і попередити напад, і усунути його. Альтернативними варіантами профілактичного лікування є застосування атенуїнованих андрогенів або транексамової кислоти. Вибір лікування та можливі побічні ефекти необхідно обговорити з пацієнтом.

Атенуїновані андрогени (даназол, оксандролон) можуть застосовуватися для короткострокової та тривалої профілактики нападів САН, однак у зв'язку з повільним розвитком ефекту ці препарати не підходять для усунення набряку, що вже розвинувся. Механізм дії андрогенів полягає у збільшенні продукції С1-інгібітора гепатоцитами. Типовими побічними ефектами цієї групи препаратів є збільшення маси тіла, аменорея, порушення менструального циклу, вірилізація в жінок, м'язові судоми та міалгії, слабкість, головний біль, артеріальна гіпертензія, некроз гепатоцитів, холестаза, гепатоцелюлярна аденома, гепатоцелюлярний рак. Саме велика кількість побічних дій атенуїнованих андрогенів зазвичай стає причиною відмови пацієнтів від такого лікування. Крім того, ця група медикаментів протипоказана дітям і вагітним.

Своєю чергою, концентрат С1-інгібітора може застосовуватися як для профілактики (і короткострокової, і тривалої), так і для зняття нападу. Побічними ефектами цього препарату є поодинокі випадки анафілаксії. Існує також певний ризик передачі вірусів (як і для всіх препаратів плазмового походження). Єдиним протипоказанням до застосування концентрату С1-інгібітора є гіперчутливість до компонентів препарату.

Наразі в Україні зареєстрований лише один препарат С1-інгібітора, який ретельно вивчений у програмі клінічних досліджень як засіб для лікування гострих нападів (CHANGE-A, CHANGE-2) та профілактики (CHANGE-B, CHANGE-3) САН у пацієнтів віком ≥ 18 років. Введення цього засобу значно зменшує тривалість симптоматики нападу.

У світі для тривалої профілактики САН у дорослих і дітей віком >12 років застосовується також інгібітор калікреїну ланаделумаб, який в Україні не зареєстрований.

Спікерка завершила свій виступ такими висновками:

- 1 Пацієнтам із САН притаманний високий ризик тяжкого перебігу й ускладнень COVID-19, а також розвитку нападів САН на тлі коронавірусної хвороби.
- 2 В разі інфікування новим коронавірусом SARS-CoV-2 пацієнти із САН потребують ретельної тривалої профілактики набрякових нападів. Загалом в умовах пандемії бажано проводити профілактику в постійному режимі.
- 3 Під час обрання лікування слід урахувати потенційний несприятливий вплив андрогенів на перебіг COVID-19.
- 4 Для тривалої профілактики та лікування нападів САН слід надавати перевагу замісній терапії препаратами С1-інгібітора.
- 5 У разі доступності можна послуговуватися препаратами, спрямованими на модуляцію калікреїн-кінінової системи (ікатібант, екалантід, ланаделумаб).
- 6 Члени сім'ї та опікуни людей із САН повинні дотримуватися додаткових заходів безпеки, щоб уникнути інфікування COVID-19.

Підготувала Лариса Стрільчук