

Спадковий ангіоневротичний набряк: останні дані про причини, прояви і терапію

Спадковий ангіоневротичний набряк (САН) – рідкісне генетичне захворювання, спричинене дефіцитом інгібітора С1-естерази (С1-INH) і характеризується повторюваними епізодами виражених набряків кінцівок, обличчя, кишечника й дихальних шляхів (ДШ). Оскільки набряк гортані є загрозливим для життя станом із ризиком задухи, швидка і правильна постановка діагнозу, а також лікування САН мають без перебільшення життєво важливе значення. Напади САН опосередковуються брадикініном (БК), синтез якого регулюється С1-INH. Терапія САН ґрунтується на лікуванні гострих нападів, а також на короткочасній та довготривалій їх профілактиці. Рекомендоване самостійне лікування, адже воно сприяє підвищенню якості життя осіб, які страждають на САН. Сучасні досягнення в діагностиці й лікуванні цього захворювання значно поліпшили результати терапії та якість життя таких пацієнтів.

Ключові слова: аутосомні хвороби, спадковий ангіоневротичний набряк, набряк гортані, дефіцит інгібітора С1-естерази, С1-INH, активація брадикініну, С1-інгібітор на основі плазми, Сінрайз

Класичний САН – аутосомно-домінантне захворювання, що характеризується рецидивними епізодами підшкірного або підслизового набряку тривалістю 2-5 днів із залученням переважно кінцівок, обличчя, ДШ і органів травного тракту. Ця рідкісна спадкова патологія виникає внаслідок мутацій гена SERPING1, які призводять до недостатнього синтезу або продукції нефункціонального білка – С1-INH, що, своєю чергою, стає причиною надлишкового синтезу БК. Інші типи САН розглянуто нижче.

БК-опосередкований АН не варто плутати з більш поширеним гістамін-опосередкованим АН, який може супроводжуватися кропив'яркою і свербіжем шкіри, за відсутності терапії триває 24-48 год і який лікують за допомогою кортикостероїдів (КС) і антигістамінних препаратів (АПП). Більшість випадків гістамін-опосередкованого АН – спонтанні, виникають за відсутності прямого тригера і розвивається впродовж декількох годин. Менша частина таких випадків є наслідком алергічної реакції на наявний тригерний алерген і характеризується бурхливим початком і швидким прогресуванням. У тяжких випадках цей тип АН супроводжується анафілаксією, бронхоспазмом, швидкою обструкцією верхніх ДШ (ВДШ) або вазодилатацією у вигляді гіпотонії.

Навпаки, для БК-опосередкованого АН не характерні утворення ямки при натисканні, свербіж, кропив'янка або бронхоспазм, він триває до 5 днів і не реагує на терапію АПП і КС.

Якщо причиною гістамін-опосередкованого АН є дегрануляція опасистих клітин (IgE-опосередкована або спонтанна), яка призводить до вивільнення медіаторів, зокрема гістаміну, БК-опосередкований АН виникає після активації контактної системи, що призводить до надмірної продукції БК. Через патофізіологічні відмінності та різну тактику лікування БК- і гістамін-опосередкованого АН у рекомендаціях Всесвітньої організації алергії (World Allergy Organization, WAO) підкреслюється важливість встановлення точного діагнозу для призначення відповідного лікування. Крім того, деякі шкірні захворювання можуть також супроводжуватися набряком тканин, схожим на АН: гострий контактний дерматит, дерматомиозит, гіпотиреоз, підшкірна емфізема. Знання ключових особливостей усіх цих станів необхідно для того, щоб швидко відрізнити захворювання, які нагадують АН, від класичного АН для уникнення зволікань з його діагностикою та лікуванням, особливо у відділенні невідкладної допомоги.

Точні частота й поширеність САН у світовій популяції невідомі, імовірно, на нього страждає приблизно 1 людина з 50 тис осіб. Діагноз часто встановлюють значно пізніше дебюту захворювання, у середньому через 1,4-8,5 року з моменту появи перших симптомів. Затримка в діагностиці призводить до того, що пацієнти з не встановленим вчасно діагнозом зазнають вищого ризику смерті від задухи внаслідок набряку гортані. Через помилкові діагнози пацієнтам не призначається своєчасне та адекватне лікування, що також знижує якість їхнього життя і суттєво збільшує ризик летального кінця.

Напади САН значуще погіршують особисте, соціальне, професійне і психічне благополуччя пацієнтів, оскільки утруднюють або взагалі роблять неможливими виконання повсякденних справ, заняття спортом, відпочинок, прогулянки, зустрічі з друзями тощо. У довгостроковій перспективі загострення САН заважають кар'єрі і навчанню через пропуски, знижують продуктивність праці і загалом стають причиною втрачених можливостей. Пацієнти

часто живуть у постійному страху перед новим нападом задухи і мають високий рівень тривоги і депресії. Тягар САН впливає на якість життя не лише самих пацієнтів, а й на їхню сім'ю/опікунів.

Види САН

Набряк у разі САН передусім спричинений БК, продукція якого опосередковується контактною системою. Остання активується негативно зарядженими поверхнями, що призводить до активації фактора XII (FXII). Активованій FXII (FXIIa) перетворює прекалікреїн на калікреїн, а той згодом розщеплює високомолекулярний кініноген для синтезу БК, який, своєю чергою, сприяє вазодилатації і збільшує проникність судин, що призводить до АН. Контактна система регулюється за допомогою С1-INH, головного інгібітора FXIIa і калікреїну. При недостатньому рівні функціонального С1-INH синтез БК збільшується через тривалу активацію FXIIa і калікреїну.

САН із дефіцитом С1-INH

На сьогодні вивчено два типи САН, спричиненого дефіцитом функціонального С1-INH (англ. Hereditary angioedema caused by deficiency of functional C1-inhibitor, HAE-C1-INH). Обидва типи мають схожі фенотипічні прояви і успадковуються за аутосомно-домінантним типом (табл. 1).

САН I типу – найпоширеніша форма HAE-C1-INH (85% випадків), спричинена недостатнім рівнем С1-INH у плазмі. Цей тип САН зумовлений мутаціями гена SERPING1, які призводять до порушення продукції білка С1-INH.

САН II типу – менш поширена форма HAE-C1-INH (15% випадків). Характеризується нормальним рівнем С1-INH у плазмі, проте функціональна активність цього білка знижена або повністю відсутня.

При обох типах САН не відбувається адекватного інгібування ані FXIIa, ані калікреїну, що веде до гіперпродукції БК і, як наслідок, до підвищення проникності судин.

Дефіцит С1-INH також може виникати внаслідок підвищеного катаболізму С1-INH, зумовленого наявністю в пацієнта лімфопроліферативного захворювання. Така форма САН (англ. Acquired angioedema with C1-inhibitor

deficiency, AAE-C1-INH) не асоційована з генетичними мутаціями (табл. 1), і хоча клінічно вона схожа на HAE-C1-INH, відрізняється пізнішим початком і відсутністю спадкової/сімейної обтяженості.

САН із нормальним рівнем С1-INH

САН із нормальним рівнем С1-INH (HAE-nC1-INH) розвивається внаслідок мутацій, які можна розділити на 4 групи: мутації генів FXII, плазміногену та ангіопетину-1, а також САН невідомої етіології (табл. 1). Клінічні прояви HAE-nC1-INH такі самі, як і HAE-C1-INH, однак HAE-nC1-INH є менш поширеним і середній вік становлення симптоматики в пацієнта – пізніший. Діагностика HAE-nC1-INH утруднена, оскільки при даному типі САН плазмовий рівень і функціональність С1-INH у нормі, а лабораторні тести для виявлення інших причин зазвичай недоступні (точна діагностика цього типу САН заснована на генетичному тестуванні).

Отримані в дослідженнях дані свідчать про те, що HAE-nC1-INH також опосередковується збільшенням синтезу БК.

У жінок HAE-nC1-INH, асоційований із мутаціями гена FXII (HAE-FXII), характеризується такими клінічними симптомами, як набряк шкірних покривів (переважно обличчя) та язика. Набряк часто виникає або посилюється після прийому оральних контрацептивів, замісної гормональної терапії або під час вагітності, що свідчить про важливу роль естрогенів у розвитку цієї форми. На відміну від HAE-C1-INH клінічні симптоми при HAE-FXII зазвичай виникають у зрілому віці. У чоловіків цей тип САН спостерігають рідко, переважно за наявності зовнішніх кофакторів (застосування інгібіторів [ангіотензинперетворювального ферменту] АПФ). Як і у випадку з HAE-C1-INH, у патофізіології АН в разі HAE-FXII задіяна активація контактної системи і гіперпродукція БК.

САН, асоційований із мутацією гена плазміногену (HAE-PLG), – аутосомно-домінантне захворювання, яке характеризується частими випадками набряку язика, що може призвести до асфіксії. HAE-PLG, очевидно, опосередковується БК. Передбачається, що надлишкова продукція БК при згаданій формі може бути пов'язана з підвищенням активації фібринолітичної системи.

Таблиця 1. Типи САН

	Ген	Фенотип	Опис
САН із дефіцитом С1-INH	SERPING1	HAE-C1-INH, тип I	<ul style="list-style-type: none"> У 85% пацієнтів. Аутосомно-домінантне захворювання. Низький рівень С1-INH і С4; низька функціональність білка С1-INH. Опосередкований БК (контактна система)
	SERPING1	HAE-C1-INH, тип II	<ul style="list-style-type: none"> У 15% пацієнтів. Аутосомно-домінантне захворювання. Нормальний рівень С1-INH; низький рівень С4; низька функціональність білка С1-INH. Опосередкований БК (контактна система)
AAE (набутий АН) з дефіцитом С1-INH	Немає генетичних мутацій	AAE-C1-INH	<ul style="list-style-type: none"> Асоційований з основним аутоімунним або лімфопроліферативним захворюванням. Низький рівень С1-INH, С1q і С4; низька функціональність С1-INH; високий титр антитіл проти С1-INH. Опосередкований БК (контактна система)
САН із нормальним С1-INH	FXII	HAE-FXII	<ul style="list-style-type: none"> До 30% пацієнтів із HAE-nC1-INH. Аутосомно-домінантне захворювання. Нормальний рівень С1-INH і С4; нормальна функціональність С1-INH. Опосередкований БК (контактна система)
	Плазміногену	HAE-PLG	<ul style="list-style-type: none"> Аутосомно-домінантне захворювання. Нормальний рівень С1-INH і С4; нормальна функціональність С1-INH. Опосередкований БК (фібринолітична система)
	Ангіопетину-1	HAE-ANGTP1	<ul style="list-style-type: none"> Нормальний рівень С1-INH і С4; нормальна функціональність С1-INH. Опосередкований БК (судинна система)
	Невідомий	HAE невідомої етіології	<ul style="list-style-type: none"> Тип успадкування невідомий. Рівні і функціональність С1-INH, С4 та ін. невідомі. Передбачається опосередкованість БК

У результаті збільшується синтез плазміну і, оскільки плазмін здатний активувати контактну систему, підвищується вироблення БК з наступним розвитком АН.

САН, асоційований із мутацією гена ангіопетину-1 (HAE-ANGPT1). Ангіопетин-1 регулює проникність судин, захищаючи мікросудинне русло від витоку плазми, спричинюваного БК. Мутації гена ангіопетину-1 зумовлюють підвищення судинної проникності з виникненням АН. На тлі HAE-ANGPT1 порушується взаємодія білка ангіопетину-1 з його мембранним рецептором на ендотелії судин – кіназою. Таким чином, у разі цього судинного варіанта САН підвищується сприйнятливості до нормального рівня БК.

У багатьох випадках HAE-nC1-INH мутації інших генів залишаються нез'ясованими.

Клінічна характеристика САН

САН проявляється у вигляді повторюваних епізодів локалізованого набряку підшкірних тканин кінцівок, обличчя, тулуба або зовнішніх геніталій, підслизових тканин травного тракту і ВДШ (табл. 2). Характерними ознаками підшкірного набряку є відсутність ямки при натисканні, свербіж, кропив'янки або пухирів. Зазвичай такий набряк зникає через 2-5 днів. Абдомінальні напади часто виражені й болючі, виникають унаслідок непрохідності кишечника або вісцерального набряку і стають іноді причиною непотрібних оперативних втручань. Гострий набряк гортані (ГНГ) при САН є загрозливим для життя станом через ризик асфіксії.

Нападам САН часто передують продромальний період у вигляді перевтоми, нездужання, змін настрою, болей у суглобах, м'язах, нудоти, спраги або ревматоїдної еритеми (остання не характерна для HAE-nC1-INH).

Більшість нападів АН відбуваються спонтанно, проте були ідентифіковані також і деякі тригерні фактори: місцева травма, інфекційні захворювання, емоційне перенапруження. Частота нападів САН дуже варіює в пацієнтів: у деякого захворювання має безсимптомний перебіг, в інших напади виникають кожні кілька днів. Перші клінічні симптоми САН проявляються не пізніше 20 років (у більшості пацієнтів – у першій декаді життя).

ГНГ асоціюється з високим ризиком задухи зі смертельними наслідками, переважно в недиагностованих або помилково діагностованих випадках. Летальний наслідок у разі ГНГ – це найперше результат затримки діагностики та неефективності медикаментозного лікування. Швидка й точна діагностика, а також адекватна ургентна терапія ГНГ – таким має бути алгоритм надання вчасної медичної допомоги в разі САН.

ГНГ зазвичай виникає після травми порожнини рота (зокрема внаслідок стоматологічних хірургічних утручань) або спонтанно. Достатньо в середньому декількох годин, щоби настала смерть, однак є повідомлення про смертельні випадки ГНГ, які тривали менш ніж 20 хвилин.

З огляду на непередбачуваність виникнення й тяжкості нападів ГНГ, пацієнти, їхні родичі та лікарі мають знати про наявні у хворого ризики і методи їх усунення. Особливо важлива термінова та ефективна медикаментозна терапія, оскільки полегшення симптомів нападу відбувається через 15-60 хв після прийому препарату. У разі ГНГ з бурхливим перебігом, а також за неефективності лікарських засобів або через брак часу необхідно вдатися до екстрених заходів: інтубації, конікотомії або трахеотомії. Лікар швидкої допомоги має вміти розрізняти типи АН (табл. 2) і враховувати той факт, що пацієнти із САН не реагують на терапію КС, АГП і введення адреналіну. Відстрочене лікування прогресуючого ГНГ може призвести до гіпоксемії з ознаками органічного пошкодження головного мозку, у тому числі до необоротної сліпоти і тетраплегії.

Діагноз HAE-EC1-INH підтверджують за допомогою лабораторних аналізів крові. Для диференційної діагностики САН I і II типу необхідно визначення активності і концентрації C1-INH у плазмі. Для діагностування HAE-nC1-INH треба проводити генетичне тестування. Однак під час гострого нападу здебільшого немає можливості провести жоден зі згаданих діагностичних аналізів. Визначення рівнів D-димерів можливе в клінічних лабораторіях, але підвищення цих рівнів при САН не є специфічним. Вкорочення активованого часткового тромбoplastинного часу може допомогти в діагностиці HAE-C1-INH і AAE-C1-INH у разі відсутності можливості визначити рівень C1-INH.

Лікування САН

Оскільки HAE-C1-INH є генетичним захворюванням, етіологічного лікування немає. Лікувальні

стратегії спрямовані на запобігання нападам або швидке їх купірування, зменшення захворюваності та смертності, а також поліпшення якості життя пацієнтів із цим захворюванням. Є два підходи до терапії САН: лікування гострих нападів (on-demand therapy) і профілактичне лікування (короткочасне й довготривале, табл. 3).

Лікування гострих нападів (терапія на вимогу, on-demand therapy)

WAO наполегливо рекомендує ранній початок лікування нападів HAE-C1-INH за допомогою концентрату C1-INH, ікатібанту або екалантіду. Зазначається, що транексамова кислота й андрогени неефективні при гострих нападах САН (табл. 3). Терапія на вимогу скорочує тривалість нападу і зменшує кількість наслідків проти відсутності лікування. Оскільки атаки САН можуть виникати навіть на тлі профілактичного лікування, пацієнту рекомендується мати чіткий план дій щодо самодопомоги.

Концентрат C1-INH, отриманий із плазми або рекомбінантний, є основою замісної терапії в разі дефіциту або дисфункції C1-INH, адже він регулює вироблення БК шляхом гальмування контактної системи. Як отриманий із плазми, так і рекомбінантний концентрат однаково ефективні в лікуванні гострих нападів і добре переносяться. На сьогодні для лікування на вимогу наявні два концентрати C1-INH, отримані з плазми, – Берінерт (Berinert, CSL Behring) і Сінрайз (Cinryze, Shire) – і один рекомбінантний концентрат C1-INH – Руконост (Ruconest, Pharming).

Є також два препарати для підшкірного введення, що застосовують для купірування нападів САН:

- ікатібант – інгібітор V_2 -рецептора БК – для лікування на вимогу гострих нападів САН;
- екалантід – інгібітор калікреїну. Препарат зареєстрований тільки в США. Вводять підшкірно обов'язково під наглядом медичного персоналу через ризик анафілактоїдних реакцій, тоді як інші препарати пацієнти або особи, які здійснюють догляд за ними, після спеціального навчання можуть застосовувати самостійно.

Продовження на стор. 14.

Таблиця 2. Відмінні ознаки між САН та іншими формами рецидивного АН

	Недолік C1-INH			Нормальний рівень C1-INH		Медіатори тучних клітин
	HAE-C1-INH, тип I	HAE-C1-INH, тип II	AAE-C1-INH	HAE-FXII, HAE-ANGPT1, HAE-PLG, HAE невідомої етіології	АН, індукований інгібітором АПФ	АН із кропив'янкою
Розвиток і медичний анамнез	<ul style="list-style-type: none"> Сімейний характер (у більшості пацієнтів). Дебют захворювання – в 1-й чи 2-й декаді життя. Відсутність кропив'янки в анамнезі. Абдомінальні коліки 	<ul style="list-style-type: none"> Сімейний характер (у більшості пацієнтів). Дебют захворювання – у 1-й або 2-й декаді життя. Відсутність кропив'янки в анамнезі. Абдомінальні коліки 	<ul style="list-style-type: none"> Сімейний характер відсутній. Дебют захворювання – після 40 років. Відсутність кропив'янки в анамнезі. Асоціюється з основним лімфопроліферативним захворюванням 	<ul style="list-style-type: none"> Сімейний характер (у більшості пацієнтів). Дебют захворювання – у дорослому віці. Відсутність кропив'янки в анамнезі 	<ul style="list-style-type: none"> Сімейний характер відсутній. Відсутність кропив'янки в анамнезі. Дебют захворювання – зазвичай після 40 років 	<ul style="list-style-type: none"> Сімейний характер зазвичай відсутній. Кропив'янка та епізоди анафілаксії в анамнезі. Зазвичай без абдомінальних болей
Тригерні фактори	<ul style="list-style-type: none"> Травма (50% випадків), передусім стоматологічна. Емоційний стрес. Супутні захворювання. Естрогени. Інгібітори АПФ. Найчастіше очевидний тригер відсутній 	<ul style="list-style-type: none"> Травма (50% випадків), передусім стоматологічна. Емоційний стрес. Супутні захворювання. Найчастіше очевидний тригер відсутній 	Очевидний тригер відсутній	<ul style="list-style-type: none"> Естрогени (містяться в оральных контрацептивах, препаратах замісної гормональної терапії). Вагітність. Інгібітори АПФ 	Інгібітори АПФ	Вплив алергенів – у невеликої кількості пацієнтів (асоційовано зі швидким виникненням нападу АН)
Продромальний період	Ревматоїдна еритема в 50% випадків	Ревматоїдна еритема в 50% випадків	Ревматоїдна еритема зазвичай відсутня	Ревматоїдна еритема відсутня	Немає симптомів	Немає симптомів
Клінічні симптоми	<ul style="list-style-type: none"> АН шкіри. Абдомінальні болі. Набряк гортані. Тривалість – 3-5 днів 	<ul style="list-style-type: none"> АН шкіри. Абдомінальні болі. Набряк гортані. Тривалість – 3-5 днів 	<ul style="list-style-type: none"> АН шкіри. Абдомінальні болі. Набряк гортані. Тривалість – 3-5 днів. АН може супроводжуватися додатковою симптоматикою основного захворювання 	<ul style="list-style-type: none"> АН шкіри (переважно обличчя). Набряк язика. Абдомінальні болі (рідше). Набряк гортані. Тривалість – 3-5 днів 	<ul style="list-style-type: none"> АН шкіри (переважно обличчя) і набряк язика. Тривалість – 12-48 год 	<ul style="list-style-type: none"> АН шкіри. Кропив'янка. Болі в животі (рідко). Набряк гортані (рідко). Тривалість – 12-48 год
Лабораторні маркери	<ul style="list-style-type: none"> Низька активність C1-INH у плазмі. Низька концентрація C1-INH у плазмі. Низький уміст C4 в плазмі 	<ul style="list-style-type: none"> Низька активність C1-INH у плазмі. Нормальна концентрація C1-INH у плазмі. Низький уміст C4 в плазмі 	<ul style="list-style-type: none"> Низька активність C1-INH у плазмі. Низька концентрація C1-INH у плазмі. Низький уміст C4 в плазмі. Низький уміст C1q в плазмі. Високий титр антитіл anti-C1-INH (у деяких пацієнтів) 	<ul style="list-style-type: none"> Нормальні лабораторні показники. Генотипування: мутації генів FXII/ANGPT1/PLG 	Нормальні лабораторні показники	<ul style="list-style-type: none"> Нормальні лабораторні показники. Рівень триптази мастоцитів під час анафілаксії може бути підвищений (у деяких випадках)
Лікування	<ul style="list-style-type: none"> Гострі напади: екстрені процедури за потреби + концентрат C1-INH, ікатібант, екалантід. Профілактика: концентрат C1-INH, андрогени, (транексамова кислота) 	<ul style="list-style-type: none"> Гострі напади: екстрені процедури за потреби + концентрат C1-INH, ікатібант, екалантід. Профілактика: концентрат C1-INH, андрогени, (транексамова кислота) 	<ul style="list-style-type: none"> Лікування основного захворювання. Гострі напади: концентрат C1-INH, ікатібант, екалантід, транексамова кислота, ритуксимаб. Профілактика: транексамова кислота 	<ul style="list-style-type: none"> Гострі напади: екстрені процедури за потреби + концентрат C1-INH, ікатібант. Профілактика: транексамова кислота, прогестагени, андрогени 	<ul style="list-style-type: none"> Гострі напади: екстрені процедури за потреби + негайне припинення введення інгібіторів АПФ 	<ul style="list-style-type: none"> Гострі напади: екстрені процедури за потреби. Адреналін (у деяких випадках у разі бурхливого розвитку АН і підозри на анафілаксію). КС. АГП

Спадковий ангіоневротичний набряк: останні дані про причини, прояви і терапію

Продовження. Початок на стор. 12.

Таблиця 3. Скорочений виклад методів лікування САН

Лікарський засіб	Показання	Шлях введення	Можливі побічні ефекти
С1-INH, отриманий із плазми	<ul style="list-style-type: none"> Самостійне введення. Гострі напади АН. Профілактика нападів АН 	Внутрішньовенно, підшкірно (тільки в США)	<ul style="list-style-type: none"> Дуже рідко: анафілаксія¹. Теоретично: інфікування через місце введення¹. Не часто: реакція в місці введення, гіперчутливість, назофарингіт, запаморочення²
С1-INH, отриманий із плазми (Сінрайз, Takeda)	<ul style="list-style-type: none"> Самостійне введення. Гострі напади АТ. Профілактика нападів АТ 	Внутрішньовенно	<ul style="list-style-type: none"> Дуже рідко: анафілаксія. Теоретично: інфікування через місце введення
Рекомбінантний людський С1-INH	Гострі напади АТ	Внутрішньовенно	Не часто: анафілаксія
Екалантід	Гострі напади АТ (тільки в США)	Підшкірно	<ul style="list-style-type: none"> Часто: пролонгований частковий тромбопластиновий час, анафілактоїдні реакції. Не часто: вироблення антитіл проти лікарського препарату
Ікатібант	<ul style="list-style-type: none"> Самостійне введення. Гострі напади АТ 	Підшкірно	Часто: місцевий набряк, біль, свербіж у місці ін'єкції
Транексамова кислота	Профілактика нападів АТ	Перорально	<ul style="list-style-type: none"> Часто: нудота, запаморочення, діарея, постуральна гіпотензія, втомлюваність, судороги в м'язах із підвищенням рівня м'язових ферментів. Рідко: тромбоз
Атенуйовані андрогени (даназол і оксандролон)	Профілактика нападів АТ	Перорально	<ul style="list-style-type: none"> Часто: збільшення маси тіла, вірилізація, акне, зміна лібідо, м'язові болі і судороги, головний біль, депресія, втома, нудота, закріп, порушення менструального циклу, підвищення рівнів ферментів печінки, гіпертензія і зміни ліпідного профілю. Не часто: зниження темпів росту в дітей, маскулінізація плода жіночої статі, холестатична жовтяниця, пеліоз печінки і гепатоцелюлярна аденома

Примітки: ¹ – у разі внутрішньовенного введення; ² – у разі підшкірного введення.

Профілактичне лікування

Короткочасна профілактика

Пацієнти зі САН мають отримувати короткочасну профілактику концентратом С1-INH напередодні подій, здатних індукувати напад, наприклад перед хірургічними, стоматологічними процедурами, інвазивними медичними втручаннями. Концентрат С1-INH ефективний для короткочасної профілактики і добре переноситься. Однак, оскільки атаки можуть відбутися навіть на тлі запобіжної терапії, важливо забезпечити пацієнтові доступ до препаратів для купірування нападів. Для короткочасної профілактики застосовують ліцензовані плазмові концентрати С1-INH – такі як препарат Сінрайз (Cinryze) від компанії Takeda (табл. 3).

Довготривала профілактика

Довготривала профілактика спрямована на зниження частоти і тяжкості нападів САН. Питання про необхідність такої профілактики вирішують індивідуально для кожного пацієнта на підставі таких чинників, як частота, ступінь тяжкості та місце виникнення нападів, супутні захворювання і рівень контролю АН за допомогою терапії на вимогу.

Пацієнти, які отримують довготривалу профілактику, мають перебувати під регулярним наглядом для оцінки ефективності і переносимості лікування; їм також має бути доступна терапія на вимогу для купірування раптових нападів.

Концентрати С1-INH, отримані з плазми, зазвичай застосовують у пацієнтів зі САН із профілактичними цілями (табл. 3). Рутинна профілактика за допомогою внутрішньовенного введення плазмового С1-INH ефективна і добре переноситься пацієнтами. Дослідження продемонстрували хороший профіль безпеки і високу ефективність підшкірного застосування С1-INH (середнє зниження частоти нападів на 95%). Крім того, підшкірне введення зручніше і легше для пацієнтів, які потребують тривалої профілактики.

З метою довготривалої профілактики також застосовували атенуйовані андрогени, зокрема даназол. Пероральне введення андрогенів є їх перевагою, а ефективність

оцінена як висока (середнє зниження кількості атак на 83%). Однак за умови тривалого використання андрогенів можливе виникнення низки дозозалежних побічних ефектів (табл. 3). Тому, призначаючи атенуйовані андрогени, важливо підібрати мінімальну ефективну дозу (даназол у максимальній добовій дозі 100-200 мг).

Проти атенуйованих андрогенів транексамова кислота не настільки ефективна, проте має менше побічних ефектів. Точних даних щодо її ефективності на сьогодні немає. Зазвичай транексамову кислоту застосовують у педіатричній практиці і не рекомендують для тривалої профілактики САН.

Лікування САН на пізніх стадіях

У ІІІ фазі багатоцентрового рандомізованого подвійно сліпого плацебо-контрольованого клінічного дослідження за участю 125 пацієнтів зі САН І або ІІ типу вивчали переносимість і ефективність підшкірного введення ланаделумабу – моноклональних антитіл проти калікреїну плазми для профілактики нападів САН (HELP; NCT02586805).

При лікуванні ланаделумабом значно зменшилася середня частота нападів проти плацебо (0,26–0,53 нападу проти 1,97 нападу на місяць відповідно) впродовж 26-тижневого періоду лікування. Відкрите розширене дослідження дало можливість оцінити довготривалу переносимість і ефективність ланаделумабу в профілактиці нападів САН.

Пероральний інгібітор калікреїну плазми ВСХ7353 поки перебуває в стадії розробки. Перша частина ІІ фази плацебо-контрольованого дослідження (визначення оптимальної дози, оцінка ефективності, переносимості, фармакокінетики та фармакодинаміки ВСХ7353 в профілактиці нападів САН) виявила, що добова доза перорального ВСХ7353 ≥ 125 мг значуще, якщо порівняти з плацебо, знижувала частоту нападів АН з найкращими показниками за умови прийому добової дози 125 мг (74%; $p < 0,001$). Небажані явища були найчастішими з боку травного тракту: 29%, 50% і 44% на терапії ВСХ7353 з добовою дозою 125 мг, 250 мг і 350 мг відповідно.

САН із нормальним рівнем С1-INH

Підвищена продукція БК опосередковує виникнення як НАЕ-С1-INH, так і НАЕ-пС1-INH. Тому лікування, ефективне в разі НАЕ-С1-INH, зокрема концентрат С1-INH та ікатібант, так само ефективно за різних типів НАЕ-пС1-INH.

Терапія в амбулаторних умовах і самостійне введення препаратів

Лікування нападів САН на ранніх стадіях має вирішальне значення. Тому WAO рекомендує надати пацієнтам доступ до терапії на вимогу і навчити їх швидко і правильно діяти в разі виникнення небезпечних для життя нападів. Причому навчити треба не лише пацієнта, а й особу, яка допомагає хворому вдома. Очікування в разі нападу АН швидкої професійної допомоги в умовах медичної установи зазвичай призводить до затримки початку адекватної терапії, транспортування пацієнта потребує часу, до того ж співробітники бригади швидкої допомоги іноді обирають неправильну лікувальну тактику. У разі ГНГ все це може зіграти фатальну роль. Тому терапія нападу може бути безпечно та ефективно здійснена пацієнтом у домашніх умовах, це знижує тривалість і частоту виникнення нападів САН. Самостійне введення препаратів покращує психологічний стан пацієнтів, оскільки вони відчувають свою незалежність від термінової медичної допомоги. Можливість і вміння швидко застосувати лікування в будь-який час і в будь-якому місці послаблює страх пацієнтів перед нападами і допомагає відновити контроль над своїм приватним життям, повернутися до роботи і навчання. Самостійне призначення ліків також сприяє зменшенню необхідності відвідувати лікаря або бути госпіталізованим, а також кількості пропусків роботи.

Внутрішньовенні концентрати С1-INH, такі як Сінрайз, ліцензовані для самолікування в дітей (вводяться особою, яка здійснює догляд), підлітків і дорослих; для самостійного підшкірного застосування підлітками і дорослими схвалений препарат С1-INH Егарда. Ікатібант ліцензовано і схвалено для самостійного введення дорослим і дітям (особою, яка здійснює догляд за дитиною).

Ключові моменти

- САН – рідкісне аутосомно-домінантне захворювання, спричинене дефіцитом інгібітора С1-естерази (С1-INH).
- САН характеризується повторюваними епізодами гострого набряку тканин без кровив'язки, який вражає обличчя, кінцівки, дихальні шляхи або кишечник.
- Нестача С1-INH у плазмі або його дисфункція призводить до активації брадикініну, який підвищує проникність капілярів, спричинюючи набряк.
- Гострий набряк гортані потенційно небезпечний для життя через високий ризик задихи і потребує негайного лікування.
- Тактика лікування САН спрямована на запобігання смерті і зниження частоти й тяжкості нападів ангіоневротичного набряку за допомогою профілактичних заходів.

Висновки

САН характеризується раптовими нападами, болючими і потенційно смертельними. Україн важливий у разі нападу САН негайний і точний діагноз, оскільки такі пацієнти не реагують на лікування лікарськими засобами, які зазвичай призначають для купірування нападу гістамін-опосередкованого ангіоневротичного набряку. Затримка в діагностиці нападу може обернутися фатальними наслідками, передусім за умови розвитку гострого набряку гортані.

Сьогодні для негайного купірування нападу САН доступні кілька варіантів лікування: концентрат С1-INH та ікатібант (дозволені для використання в амбулаторних умовах).

Доступність спеціалізованого догляду та ефективного лікування за останнє десятиліття дали можливість значуще поліпшити якість життя і знизити смертність серед пацієнтів зі САН.

За матеріалами Longhurst H.J., Bork K. Hereditary angioedema: an update on causes, manifestations and treatment. British Journal of Hospital Medicine. July 2019. Vol 80. № 7.

Підготувала Ірина Чумак

Повну версію статті дивіться на сайті <https://www.magonlineibrary.com>

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-органічними класами MedDRA та абсолютною частотою. В кожній групі частоти побічних реакцій 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.** Шайєр Сервісес BVBA (ShireServices BVBA), Рю Монтойєр 47, В - 1000 Брюссель, Бельгія. **НОМЕР РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ:** № UA/17978/01/01 від 17.03.2020

Посилання: 1. 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. <https://doi.org/10.1111/all.13384>. Published online January 10, 2018. 2. Cinryze (C1 inhibitor [human]) Summary of Product Characteristics. March 2018. 3. Lumry WR, et al. Allergy Asthma Proc. 2014;35:371-376.