

Спадковий ангіоневротичний набряк: клінічна картина та доступні стратегії лікування

Спадковий ангіоневротичний набряк (САН) – рідкісне генетично-детерміноване захворювання з аутосомно-домінантним типом успадкування. Клінічна картина САН характеризується періодичними епізодами набряку підшкірної або підслизової клітковини з будь-якою локалізацією (найчастіше кінцівок), а також нападами інтенсивного болю в животі. В основі захворювання лежить мутація гена, який кодує інгібітор C1-естерази (C1-INH). Недостатність білка C1-INH призводить до вивільнення надмірної кількості прозапального медіатора брадікініну і, як наслідок, суттєвого збільшення проникності судин. Клінічна картина САН часто нагадує таку при алергічних реакціях, тим самим дезорієнтуючи лікарів тоді, коли застосування антигістамінних препаратів (АГП), глюкокортикоїдів та адреналіну не має жодного ефекту. Аналогічно гострий біль у животі – ще один характерний симптом САН – може імітувати гостру хірургічну патологію та призводити до непотрібних оперативних втручань.

Усі пацієнти із САН мають підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку (АН) гортані з потенційним летальним наслідком. Через низьку специфічність симптомів і недостатню обізнаність щодо цієї патології діагностика захворювання може затримуватися на десятки років. Разом із тим сьогодні є надійні та доступні діагностичні тести, які дають можливість із високою ймовірністю підтвердити або виключити це захворювання. Останніми роками розуміння патогенезу САН істотно поліпшилося, що сприяло вдосконаленню стратегій лікування та значущого покращення якості життя хворих.

САН: етіологія, епідеміологія та патогенез захворювання

Раптовий набряк підшкірної або підслизової клітковини був уперше описаний німецьким лікарем Генріхом Квінке у 1882 році. На сьогодні терміном «ангіоедема» позначають самолімітований локалізований набряк підшкірної або підслизової клітковини, зумовлений вивільненням вазоактивних медіаторів. Виділяють два основні типи АН: опосередкований мастоцитами та опосередкований брадікініном. Перша форма більш поширена, асоціюється з впливом тригерів (алергенів) та може маніфестувати такими проявами, як кропив'янка, генералізований свербіж, бронхоспазм, гіпотензія. При цьому застосування АГП, глюкокортикоїдів та адреналіну зазвичай сприяє повному розрешенню симптомів (Craig T. et al., 2012).

У 1886 р. канадський лікар Вільям Ослер уперше описав спадкову форму ангіоедеми. Як відомо на сьогодні, вона зумовлена надмірним вивільненням брадікініну (Nzeako O.C. et al., 2001). Патологіологічні аспекти розвитку САН лишалися нез'ясованими аж до початку 1960-х років. Саме тоді було встановлено, що в основі патогенезу захворювання лежить дефіцит білка C1-INH. Своєю чергою, C1-INH – це сироватковий протеїн, що синтезується в печінці та запобігає надмірній активації C4 і C2 компонентів комплексу. Недостатність C1-INH призводить до постійної неконтрольованої активації системи комплексу і, як наслідок, надмірного вивільнення пептидів-медіаторів, які спричиняють набряки. Трохи пізніше було виявлено, що є інша форма захворювання, в основі якої лежить не зниження рівня, а порушення функції білка C1-INH. Розуміння патогенезу захворювання допомогло виділити 2 типи САН: тип I (САН-1) характеризується дефіцитом нормально функціонуючого білка C1-INH, при типі II (САН-2) спостерігається нормальний рівень білка C1-INH, але порушення його функцій.

У подальшому був описаний зв'язок дефіциту C1-INH із мутацією надсімейства генів SERPIN (serine protease inhibitors – інгібіторів серинових протеаз), зокрема гена SERPING1.

Донедавна невизначеним було питання, якому саме пептиду належить ключова роль у патогенезі САН: C2-кініну, який утворюється в процесі класичного шляху активації комплексу, чи брадікініну, що утворюється внаслідок надмірної активації калікреїн-кінінової системи. Встановлено, що основним біологічним медіатором розвитку набряків при САН є брадікінін – прозапальний пептид із вираженими вазодилаторними властивостями, який

спричиняє збільшення проникності судин і, як наслідок, швидке накопичення рідини в інтерстиції.

Отже, при САН дефіцит або дисфункція білка C1-INH призводить до надмірного продукування вазоактивного медіатора брадікініну, наслідком чого є епізодичне збільшення судинної проникності та розвиток ангіоедеми. Брадікінін-опосередкований АН при САН принципово відрізняється від АН алергічного генезу, зумовленого гістаміном та іншими медіаторами тучних клітин. Набряк при САН не купірується адреналіном, антигістамінними засобами та глюкокортикоїдами (Zuraw B.L. et al., 2014).

Поширеність САН становить приблизно 1 випадок на 30–80 тис осіб у загальній популяції (Cicardi M. et al., 2012). Захворювання характеризується аутосомно-домінантним типом успадкування без гендерних відмінностей. Приблизно 25% випадків САН-1/2 спричинені мутацією *de novo*. САН-1 є найпоширенішою формою захворювання та становить майже 85% відомих випадків, тоді як на САН-2 припадає решта 15% захворювань, пов'язаних із недостатністю функції C1-INH. Не описано чітких расових або етнічних особливостей, асоційованих із частотою розвитку САН, хоча одне нещодавнє дослідження продемонструвало, що особи із САН, які проживають на території материкового Китаю, Тайваню і Японії, можуть мати меншу частоту абдомінальних епізодів, аніж особи із САН в інших країнах (Hepao M.P. et al., 2016).

Клінічна картина захворювання: ангіоедема та абдомінальний біль

Приблизно в 1/3 випадків симптоми САН маніфестують у віці до 5 років, і в таких випадках зазвичай має місце більш тяжкий перебіг захворювання. Зазвичай перші прояви САН розвиваються в людини у віці до 20 років. Приблизно в 4% пацієнтів САН маніфестує у віці старше 40 років (Xu Y-Y. et al., 2013; Bork K. et al., 2006).

Клінічна картина САН характеризується наявністю принаймні однієї з таких ознак (Bork K. et al., 2006):

1. Рецидивуючий АН – виникає переважно на обличчі та кінцівках і є найбільш поширеним проявом САН (спостерігається практично в усіх хворих).
2. Інтермітуючий біль у животі – спостерігається в 93% хворих із САН.
3. Приблизно 75% пацієнтів із САН мають обтяжений сімейний анамнез щодо аналогічних симптомів (епізоди АН у членів родини). В інших випадках мутація гена розвивається *de novo*.

Деякі фактори, зокрема місцева травма, інфекція або емоційне перенавантаження, можуть спровокувати епізод АН в пацієнтів із САН. Менструація та прийом пероральних контрацептивів можуть бути головними факторами, що спричиняють розвиток нападу в пацієнтів із САН і нормальним рівнем C1-INH. Стоматологічні втручання також здатні провокувати розвиток ларингеальної або букальної ангіоедеми. Разом із тим у більшості випадків не вдається виділити конкретний тригер, який спровокував розвиток нападу.

Перед розвитком ангіоедеми хворий може відчувати продромальні симптоми, такі як втома, біль у суглобах і м'язах, нудота, гастроінтестинальні

розлади, відчуття оніміння/поколювання в ділянці, де має розвинути ангіоедема. Варто зазначити, що багато пацієнтів із САН перебувають у депресії та відчують тривогу, що, своєю чергою, погіршує перебіг захворювання. Цікаво, що саме через високу поширеність психоемоційних розладів у пацієнтів з ангіоедемою Генріх Квінке навіть висловлював підозри щодо частково «невротичної» природи цього захворювання та позначав цю патологію як «ангіоневротичний» набряк.

Напади САН зазвичай класифікують як ті, що вражають верхні дихальні шляхи (так звані «гортанні»), гастроінтестинальні та шкірні. Набряк гортані – найменш поширений, але найбільш небезпечний тип нападу, оскільки непрохідність дихальних шляхів може призвести до розвитку задухи та смерті. Понад 50% пацієнтів із САН принаймні раз у житті перенесли епізод набряку гортані (Bork K. et al., 2014).

Рецидивуюча ангіоедема

Більшість епізодів АН характеризуються поступовим початком та наростанням симптомів протягом 12–24 год із наступним повільним розрешенням протягом 2–5 діб (Tachdjian R. et al., 2012). Набряки виникають спонтанно, непередбачувано, можуть локалізуватися в кількох ділянках тіла одночасно, але зазвичай не бувають системними. Ангіоедема може виникати як самостійний симптом або супроводжуватися розвитком абдомінального болю (АБ). При цьому симптоми, характерні для САН, дуже нагадують такі при ангіоедемі, опосередкованій мастоцитами: у разі набряку підшкірної клітковини шкіра нееритематозна, зона набряку має чіткі краї, свербіж відсутній.

Проте необхідно зазначити, що в пацієнтів із САН майже ніколи не розвивається кропив'янка – її наявність дає підстави практично виключити це захворювання.

У великому ретроспективному дослідженні K. Bork та співавт. (2006) повідомлялося, що майже в усіх пацієнтів із САН спостерігалися ті чи інші епізоди набряку шкіри, причому приблизно 90% локалізувалися на кінцівках. Майже 8 із 10 пацієнтів повідомили про пережиті епізоди набряку з локалізацією на обличчі, хоча розвиваються вони тут доволі рідко та становлять лише 3% від загальної кількості нападів. Подібним чином набряки статевих органів та інших локалізацій спостерігались у більш як 2/3 пацієнтів, але загалом становлять лише 4% від загальної кількості нападів. У менше чим 1% випадків локалізація АН включала гортань, язик, язичок, м'яке піднебіння, сечовий міхур, уретру, нирки, стравохід і центральну нервову систему (деякі пацієнти повідомляли про напади мігреноподібного головного болю).

Епізоди АН гортані, які найчастіше асоціюються з летальним вислідом у хворих із САН та розвиваються приблизно в 48% хворих, потребують негайного лікування. У той час як гострі алергічні реакції або анафілаксія мають тенденцію до досягнення піку клінічних проявів протягом декількох хвилин після

впливу алергену, набряк гортані в пацієнтів із САН розвивається в середньому протягом декількох годин (хоча в деяких осіб може розвиватися протягом більш короткого часу — до 20 хв). Одне ретроспективне дослідження за участю 209 пацієнтів із САН-1/2 продемонструвало, що приблизно в 50% пацієнтів трапляються множинні епізоди набряку гортані протягом життя. Приблизно 28,5% епізодів АН обличчя можуть поширюватися та призводити до набряку гортані. Хоча в минулому вважалося, що до 30% пацієнтів із САН помирає через задуху при набряку гортані, удосконалення менеджменту САН допомогло суттєво зменшити смертність. Більшість летальних випадків спостерігається в осіб, в яких діагноз САН не був діагностований вчасно (Henaо M.P. et al., 2016).

Абдомінальний біль

Інтенсивний біль у животі, який розвивається в 93% пацієнтів із САН, може імітувати гостру хірургічну патологію та стати причиною проведення непотрібних оперативних втручань. Так, до моменту встановлення діагнозу САН майже третина пацієнтів переносить оперативні втручання, пов'язані із сильним АБ (Henaо M.P. et al., 2016). Тривалість АБ зазвичай становить від 2 до 4 днів та значуще впливає на працездатність осіб із САН. Крім вираженого АБ напад може викликати нудоту, блювання, діарею та навіть призвести до розвитку гіповолемічного шоку, тетанії, супроводжуватися геморагічним стулом, дизурією та інвагінацією товстого кишечника.

Приклади діагностичних помилок

На жаль, недостатньо специфічні симптоми САН та низька обізнаність щодо даної патології є причиною частих діагностичних помилок. 2018 року в жовтневому номері видання Hindawi було опубліковано статтю «Наслідки помилок діагностики та лікування набряку гортані, зумовленого спадковим ангіоневротичним набряком: огляд справ румунського реєстру». Наводимо короткий аналіз двох клінічних випадків та лікувально-діагностичних помилок, допущених в їх менеджменті.

Клінічний випадок 1

Жінка, 53 роки. Перші напади ангіоедеми трапилися у віці 20 років. Незважаючи на обтяжений сімейний анамнез, типову клінічну картину (напади АН та виражених абдомінальних болей), більш як 100 епізодів набряку гортані, діагноз САН був встановлений лише у віці 50 років, тобто через 30 років від маніфестації захворювання. Типові симптоми САН спочатку включали епізоди незначних периферичних набряків кінцівок, які зазвичай розрішувалися через 3 дні. З часом ангіоедема почала поширюватися на обличчя. Деякі епізоди набряків обличчя супроводжувалися афонією та задухою. Через деякий час пацієнтка почала зазначати появу АБ — спочатку епізоди були рідкісними, проте згодом стали повторюватися майже щотижнево, супроводжуючи напади ангіоедеми. Пацієнтка була неодноразово пролікована гідрокортизоном, АГП, адреналіном, проте застосування всіх цих препаратів не мало жодного ефекту. Унаслідок нерозпізаного САН, яке імітувало гостру хірургічну патологію, пацієнтка перенесла холецистектомію, апендектомію та лівосторонню оваріектомію. Фатальний напад САН, який стався у віці 52 років, розпочався з дисфагії, яка супроводжувалася дисфонією та задишкою. Пацієнтка була госпіталізована до невеликої обласної лікарні, де померла через 6 год від початку розвитку симптомів.

Аналіз клінічного випадку виявив наступні діагностичні помилки в менеджменті пацієнтки: по-перше, тяжкість і тип ангіоедеми не були правильно розпізнані або оцінені лікарем невідкладної допомоги. По-друге, ED (Emergency department — відділення невідкладної допомоги) не встановило контакт із Довідковим центром САН та не збило анамнез попередніх історій нападів, незважаючи на те що діагноз САН був встановлений прижиттєво. Урешті, прохідність дихальних шляхів не була забезпечена належним чином. Як наслідок, заходи відновлення життєдіяльності та лікування нападу в даної пацієнтки не були

Таблиця. Режим застосування препарату Сінрайз® у дітей, підлітків та дорослих			
Група пацієнтів	Показання	Дозування	Введення
Дорослі та підлітки (>12 років)	Профілактика нападів САН	1000 Од внутрішньовенно (в/в) кожні 3 або 4 дні. Для пацієнтів, які не відповідають на лікування із застосуванням 1000 Од кожні 3 або 4 дні, можливе підвищення дози до 2500 Од (але не більше 100 Од/кг)	1 мл/хв (10 хв)
Діти 6-11 років	Профілактика нападів САН	500 Од в/в кожні 3 або 4 дні. Дозу можна коригувати відповідно до індивідуальної відповіді на терапію та підвищувати до 1000 Од	1 мл/хв (5 хв)

своєчасно забезпечені, що призвело до летального вислід.

Клінічний випадок 2

Хлопчик, 11 років. Перші симптоми САН з'явилися в 3-річному віці, тоді як діагноз був встановлений у віці 7 років. Перші прояви включали епізоди набряку обличчя та АБ, які в окремих випадках супроводжувалися блюванням та/або діареєю. Подальші епізоди характеризувалися набряками рук, ніг та геніталій, які саморозрішувалися протягом 2-3 днів. Хлопчик мав обтяжений сімейний анамнез: його брат, батько, дід та тітка по лінії батька також мали в анамнезі напади періодичних периферичних набряків, при цьому його дід у віці 67 років помер унаслідок набряку гортані. У віці 6 років хлопчику провели апендектомію, пов'язану з епізодом сильного АБ. Після встановлення діагнозу пацієнт пройшов профілактичне лікування транексамовою кислотою. Смертельний напад стався в пацієнта у віці 11 років: розвинувся набряк обличчя, який супроводжувався прогресуючими дисфагією, дисфонією та задишкою. Хлопчика було госпіталізовано до невеликої місцевої лікарні, де набряк намагалися купірувати повторним введенням кортикостероїдів та адреналіну, незважаючи на заяви матері про те, що такі методи лікування раніше не давали жодного ефекту. Смерть була зафіксована через 3 год після госпіталізації дитини.

Аналіз клінічного випадку. Як і в попередньому випадку, САН як причина ангіоедеми не була розпізнана лікуючим лікарем, незважаючи на типову клінічну картину та дані щодо обтяженого сімейного анамнезу. Для порятунку дитині не було проведено ні спроби трахеотомії, ні інтубації; хлопчик не отримав ефективного лікування, спрямованого на купірування нападу.

Обидва пацієнти мали позитивний сімейний анамнез та історію захворювання, в обох спостерігалися типові клінічні прояви САН (періодичні епізоди периферичних набряків, які супроводжувалися вираженим АБ) з дитинства або з раннього зрілого віку. В обох випадках смерть наступила внаслідок набряку гортані; це ще раз підкреслює, що ускладнення САН є смертельно небезпечними. Неправильне діагностування та некоректне лікування нападу були ключовими факторами, які призвели до летального результату.

Численні клінічні випадки продемонстрували високий ризик, асоційований із набряком гортані. Смертність від набряку гортані при САН становить майже 30%, і зумовлена вона неправильним розцінюванням природи набряку і, як наслідок, некоректним менеджментом брадикінін-опосередкованої ангіоедеми. Часто САН не вдається відрізнити від ангіоедеми алергічного генезу. Затримки з наданням невідкладної допомоги, зокрема адекватним забезпеченням прохідності дихальних шляхів, суттєво зменшують шанси хворого із САН на виживання.

Сучасні стратегії лікування хворих із САН

Усі пацієнти із САН мають бути проінформовані про ранні ознаки та симптоми набряку гортані. Слід підкреслити, що САН — доволі рідкісне захворювання, і багато лікарів не знають ні про природу даної патології, ні про терапевтичну тактику, якої потребує пацієнт. Саме тому відразу після встановлення діагнозу важливо разом із пацієнтом скласти план надання невідкладної допомоги з особливим акцентом на тому, куди хворий має звертатися в разі набряку гортані. Пацієнтів треба попередити про те, що будь-який набряк дихальних шляхів є вкрай небезпечним і потребує негайної медичної допомоги.

Є декілька варіантів терапії першої лінії, спрямованої на усунення гострого епізоду АН та запобігання його виникненню в майбутньому.

Лікування включає застосування таких препаратів:

- Людський концентрат білка C1-INH плазматичного походження.
- Рекомбінантний людський білок C1-INH.
- Ікатібант — синтетичний антагоніст B2-рецептора брадикініну.
- Екалантід — рекомбінантний інгібітор калікреїну плазми крові.

Досі не проводилося досліджень, в яких порівнювалася би результативність цих препаратів, проте ефективність і безпека кожного з них окремо при САН були досліджені та доведені.

В Україні пацієнти отримали можливість сучасного лікування препаратом Сінрайз® від компанії Takeda. Сінрайз® — це перший препарат групи C1-INH, застосування якого в якості довготривалої профілактики нападів САН схвалено FDA. Натепер препарат для хворих на САН закуповується за державний кошт, але незабаром він стане доступнішим для придбання більш широким колом пацієнтів. З 2008 року Сінрайз® застосовується в дітей віком від 6 років, підлітків та дорослих. Препарат сприяє зменшенню частоти, тяжкості й тривалості нападів САН завдяки своєму механізму дії, який полягає в підвищенні рівня C1-INH у плазмі крові, що запобігає утворенню надлишку брадикініну та зменшує ризик розвитку нападу.

Ефективність і безпека препарату досліджувалися у 24-тижневому багатоцентровому подвійному сліпому плацебо-контрольованому перехресному дослідженні CHANGE (Craig Cocchio et al., 2009). Згідно з його результатами середня кількість нападів САН у кожному періоді лікування була значно нижчою в пацієнтів, які отримували лікування із застосуванням препарату Сінрайз® (6,1±5,4 атаки), проти учасників випробування, які отримували плацебо (12,7±4,8 атаки) (p<0,0001). Також було зазначено істотне зменшення тяжкості нападів, середньої їх тривалості загалом та середньої тривалості набряку на тлі прийому даного препарату, якщо порівняти з плацебо (1,3±0,85 проти 1,9±0,35 відповідно; p<0,0006; 2,1±1,13 дня проти 3,4±1,39 дня відповідно; p<0,0004; 10,1±10,73 дня та 29,6±16,9 дня відповідно; p<0,0001). Дослідники дійшли висновку, що застосування 1000 Од препарату Сінрайз® двічі на тиждень ефективно запобігає розвитку або зменшує частоту нападів САН у пацієнтів із даним захворюванням.

Безпека і ефективність препарату Сінрайз® (дозування: 500 Од та 1000 Од) у педіатричній практиці були продемонстровані в сліпому рандомізованому багатоцентровому перехресному дослідженні за участю дітей віком від 7 до 11 років (Aygoren-Pursun et al., 2019). Як показали результати, його застосування сприяло зменшенню кількості нападів на 71,1% (при застосуванні дози 500 Од) та на 84,5% (при застосуванні дози 1000 Од), якщо порівняти з їх початковою кількістю.

Шлях введення препарату Сінрайз® — внутрішньовенний, причому пацієнт може вводити собі його самостійно. Режим і дозування — наведені в таблиці.

Сінрайз® — сучасний лікарський засіб групи C1-INH, який успішно застосовується для рутинної профілактики нападів САН. Незабаром препарат буде широко доступний на фармацевтичному ринку України, і його прийом зможе подарувати хворим на таку рідкісну патологію, як САН, надію на якісне, продуктивне та довге життя.

За матеріалами 1. Moldovan D. et al. Consequences of Misdiagnosed and Mismanaged Hereditary Angioedema Laryngeal Attacks: An Overview of Cases from the Romanian Registry. Case Reports in Emergency Medicine/ Volume 2018, Article ID 6363787/ <https://doi.org/10.1155/2018/6363787>.
2. Henaо et al. Diagnosis and screening of patients with hereditary angioedema in primary care. Therapeutics and Clinical Risk Management. May 2016:12.
3. Paula J. et al. Hereditary Angioedema. N Engl J Med 2020;382:1136-48. DOI: 10.1056/NEJMra1808012



С1-ІНГІБІТОР 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. Кожен 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 функцій нирок або печінки.** Спеціальні дослідження не проводились. Для лікування, рутинної профілактики і профілактики перед проведенням процедури у пацієнтів з порушенням функцій 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 запобіжні заходи при зберіганні.** Зберігати при температурі не вище 25°C . Не заморожувати. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла. **Власник реєстраційного посвідчення.** Шайер Сервісес BVBA (ShireServices BVBA), Рю Монтойер 47, В - 1000 Брюссель, Бельгія. **НОМЕР РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ:** № UA/17978/01/01 від 17.03.2020