

Чи погіршує COVID-19 перебіг спадкового ангіоневротичного набряку?

Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19) за короткий час розвинулася в пандемію, поширившись по всьому світу. Збудник COVID-19 – SARS-CoV-2 (коронавірус 2) спричинює тяжкий гострий респіраторний синдром (ГРС). Вірус потрапляє в клітину-господаря за допомогою ангіотензин-перетворювального ферменту-2 (ACE2, АПФ2). Цей фермент бере участь у метаболізмі брадикініну (БК), що призводить до його виснаження. У результаті накопичується des-Arg (9) -БК (він грає роль агоніста рецепторів БК B2) і, можливо, сам БК. Обидва ці пептиди, зв'язуючися з рецепторами БК, ведуть до вазодилатації, пошкодження легень і запалення. Перевантажена контактна система активації і надлишковий синтез БК є ключовими механізмами запуску патогенезу спадкового ангіоневротичного набряку (САН). Є підстави припускати, що COVID-19 може посилювати тяжкість САН і навпаки. У цьому огляді ми досліджуємо потенційну взаємодію між COVID-19 і САН з точки зору контактної системи активації, системи комплементу, вивільнення цитокінів, збільшення пулу клітин Т-хелперів-17 і порушень з боку кровоносної системи. Ми припускаємо, що коморбідність із САН може призводити до прогресування COVID-19 і погіршувати його прогнози, а COVID-19, своєю чергою, може обтяжувати САН або спровокувати його дебют у безсимптомних носіїв САН-пов'язаних генних мутацій. З огляду на патофізіологію зв'язки, ми робимо висновок, що пацієнтам із САН, схильним до ризику зараження SARS-CoV-2, потрібна тривала профілактика, особливо інгібіторами С1 і ланаделумабом. Таким пацієнтам варто проводити медикаментозну довготривалу профілактику нападів та мати резерв ліків на випадок гострих нападів.

COVID-19, спровокований SARS-CoV-2 – вірусом тяжкого ГРС, стрімко поширився в більшості країн світу. Кількість хворих на COVID-19 і смертей унаслідок цієї інфекції в усьому світі швидко зростає. Ученими з багатьох країн було докладено неабияких зусиль, щоб розкрити патофізіологію та прогностичні фактори COVID-19. Встановлено, що SARS-CoV-2 проникає в клітини-господарі дихальних шляхів крізь трансмембранний білок – АПФ2 і використовує трансмембранну серинову протеазу TMPRSS2 для фіксування власного шипоподібного білка S. Після проникнення в клітину-хазяїна SARS-CoV-2 викликає низку вроджених і адаптивних імунологічних реакцій, відповідальних за знешкодження вірусу і запальний процес. Крім того, взаємодія між SARS-CoV і контактною системою активації, системами згортання й комплементу мають значення для тяжкості перебігу та результатів COVID-19.

САН – рідкісне генетичне захворювання (частота поширення у світі складає 1,1-1,6 випадку на 100 тис населення), яке проявляється у вигляді повторюваних нападів підшкірного і підслизового набряку. Патофізіологія САН заснована на контактній системі активації, комплементу і фібринолітичній системі, серед яких ключовою є контактна система. Певні цитокіни – інтерлейкін-1 (IL-1, IL-1), трансформуючий фактор росту-β (TGF-β) та інші також можуть грати роль у патофізіології САН. Отже, є підстави припускати, що між COVID-19 і САН можливий патофізіологічний взаємозв'язок. Поки немає повідомлень про пацієнтів із САН, інфікованих SARS-CoV-2, а значить, відсутня інформація про перебіг захворювання в таких пацієнтів. З огляду на поширеність і різноманітний спектр проявів САН, малоімовірно, що рекомендації з організації діяльності закладу з COVID-19 і САН будуть засновані на клінічних спостереженнях або дослідженнях. Тому важливо вивчити і проаналізувати потенційний зв'язок між цими двома клінічними станами з точки зору вже відомих механізмів, які лежать в основі їхньої патофізіології, що й зроблено в даному огляді.

Роль контактної системи активації в САН і COVID-19

Як можна побачити на рисунку, причиною САН 1 і 2 типу є мутації в гені SERPING1, які призводять до дефіциту або синтезу нефункціонального білка-інгібітора С1 (C1-INH). Недолік функціонального C1-INH у пацієнтів із САН 1 або 2 типу стає причиною посилення активації контактної системи і її БК-формуєного каскадного механізму. Виникає гіперпродукція БК, яка, своєю чергою, спричинює напади ангіоневротичного набряку (АН). Des-Arg (9)-брадикінін (DABK) генерується дещо пізніше і не впливає на розвиток АН. Як і багатофункціональний інгібітор серинових протеаз, C1-INH має широкий спектр субстратів, зокрема прекалікреїн, калікреїн, фактори XII, XIIa, XIIf, плазміноген, плазмін, C1r, C1s і серинову протеазу, асоційовану з манозозв'язувальним лектиніном (MBL), – MASP-1 і MASP-2. Таким чином, крім своєї основної функції в контактній системі C1-INH також регулює систему комплементу, фібринолітичну і коагуляційну системи.

За відсутності пригнічення C1-INH фактор XII аутоактивується з метою формування фактору XIIa за допомогою контакту з ініційованою поверхнею і згодом генерує фрагмент 28,5 кДа, який називається фактором XIIf. Прекалікреїн і високомолекулярний кініноген (HMWK, ВМКГ) у периферичній крові утворюють біомолекулярний комплекс у співвідношенні 1:1. Фактори XIIa і XIIf перетворюють комплекс прекалікреїн-ВМКГ у комплекс калікреїн-ВМКГ, тоді як утворення калікреїну призводить до активації фактору XII за принципом зворотного зв'язку. Потім калікреїн розщеплює ВМКГ до БК – важливого медіатора у формуванні набряку. При САН 1 і 2 типу гіперпродукція БК зумовлена надмірною активацією контактної системи плазми крові. Карбоксипептидаза N/M відщиплює C-кінцевий пептид БК і генерує DABK. БК зв'язується з БК-рецептором B2 (B2R),

тоді як DABK зв'язується в основному з БК-рецептором B1 (B1R), а також із B2R на поверхні ендотеліальних клітин, що призводить до розширення судин, збільшення судинної проникності, а також до продукції вазодилаторів, у тому числі оксиду азоту і простагландину E2.

У пацієнтів із САН, особливо під час нападів, рівень БК може значуще збільшуватися не тільки локально в ділянці ураження, а й системно – в усій циркулюючій крові.

Було виявлено, що при COVID-19 S-білок на поверхні вірусу SARS-CoV-2 зв'язується з АПФ2 у легень аналогічно механізму SARS-CoV-1. Для того щоб підготувати ендотеліальні клітини для проникнення вірусу, SARS-CoV-1 взаємодіє з АПФ2 клітинної мембрани, зливається з нею, а потім проникає всередину клітини шляхом ендоцитозу. Транслокація АПФ2 з поверхні клітини до внутрішньоклітинного простору є частиною процесу, який називається «інтерналізація». Повідомлялося, що взаємодія між SARS-CoV-2 і АПФ2 збільшує активність металопептидазного домену 17 ADAM (ADAM17, стара назва – конвертуючий фермент ФНП-α – TACE), який може індукувати розщеплення АПФ2 і відщеплення

позаклітинного його домену. Таким чином, інфекція SARS-CoV і білок S на поверхні віріона знижують мембранну експресію АПФ2 за рахунок як інтерналізації, так і відщеплення АПФ2 від клітинної мембрани. АПФ2 є гомологом АПФ і бере участь у деградації DABK, розщеплюючи його на неактивні метаболіти. Частково завдяки вивільненню хемокінів, опосередкованих віссу DABK/B1R: CX-C-мотиву хемокіну 5, макрофагального запального білка-2 (MIP2), CX-C-мотиву хемокіну 1 і ФНП-α, АПФ2 грає значущу роль у розвитку легеневого запалення. Так, виснаження АПФ2 інфекцією SARS-CoV-2 перешкоджає інактивації DABK. Зв'язування DABK із B1R може спричинити швидку інфільтрацію нейтрофілами, підвищену капілярну проникність, що є ключовими особливостями гострого респіраторного дистрес-синдрому (ARDS, ГРДС), і призводить до тяжкого ураження й запалення легень. Накопичення DABK може стати причиною деградації БК і більш тривалого

Продовження на стор. 14.

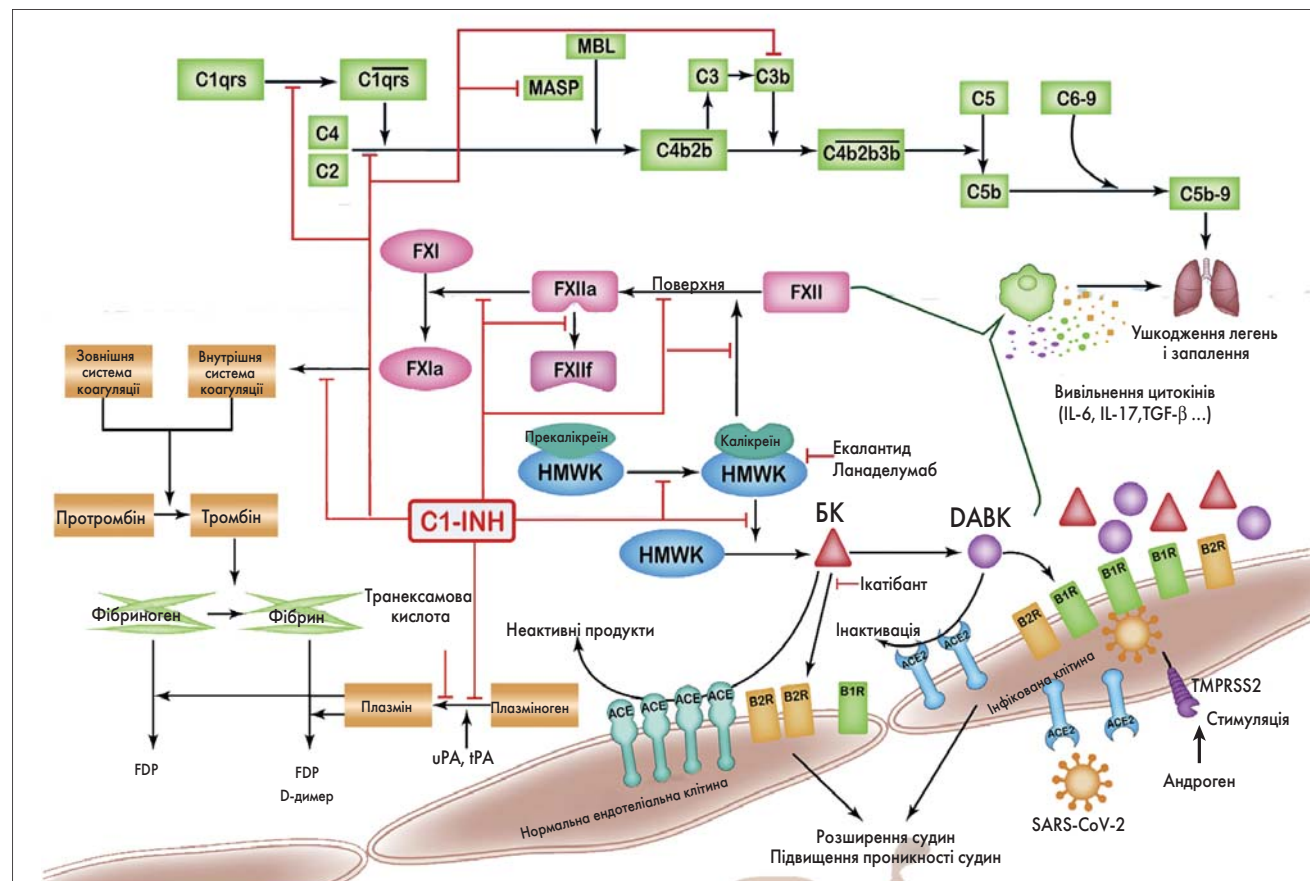


Рис. 1. Гіпотетична взаємодія у відомій патологічній системі САН і COVID-19

У разі САН типу 1 та 2 з дефіцитом або порушеною функцією C1-інгібітора (C1-INH) може відбуватися надмірна контактна активація протеолітичних білків плазми, зокрема фактору XII (FXII), прекалікреїну, калікреїну, високомолекулярного кініногену (HMWK), з утворенням надмірної кількості брадикініну (БК). Фактор XIIa (FXIIa), активована форма фактору XII, перетворює комплекс прекалікреїн-ВМКГ на калікреїн-ВМКГ, тоді як фрагмент фактору XII (FXIIb) може слабо стимулювати це перетворення. Калікреїн розщеплює ВМКГ до БК і за механізмом зворотного зв'язку активує фактор XII. За допомогою карбоксипептидази N/M БК утворює des-Arg (9)-брадикінін (DABK). БК зв'язується з рецептором брадикініну B2 (B2R), а DABK – з рецепторами брадикініну B1 (B1R) і B2R на поверхні ендотеліальних клітин, сприяючи розширенню судин і збільшуючи їх проникність. Ділянки-мішені доступних терапевтичних підходів при САН, у тому числі заміщення C1-INH, екалантід, ланаделумаб та ікатібант, позначені червоною лінією. При COVID-19, тяжкому гострому респіраторному синдрому, спричиненому коронавірусом-2 (SARS-CoV-2), вірус потрапляє в клітину хазяїна за допомогою ангіотензинперетворювального ферменту 2 (ACE2) на клітинній поверхні та зменшує його експресію. Оскільки ACE2 є ферментом, що розщеплює DABK, виснаження ACE-2 призводить до накопичення DABK і можливо БК за механізмом негативного зворотного зв'язку з деградацією БК, що опосередковує набряк легень і запалення. Надмірна активація контактних білків плазми при САН може поглиблювати пошкодження легень, опосередковане БК і DABK, при COVID-19. Ділянки-мішені доступних терапевтичних підходів при САН, у тому числі заміщення C1-INH, екалантід, ланаделумаб та ікатібант, позначені червоною лінією, що може бути корисним при COVID-19. C1-INH відіграє інгібуючу роль у системі комплементу, пригнічуючи активацію C1qrs, розщеплення C4 і C2, C3b і асоційовану з манозозв'язувальним лектиніном (MBL) серинову протеазу (MASP). Без достатньої кількості чи функції C1-INH система комплементу може гіперактивуватися, що також спостерігалось при COVID-19, та поглиблює пошкодження легень. У пацієнтів із САН було виявлено підвищену рівня цитокінів Т-хелперів 17 (Th17), таких як інтерлейкін-6 (IL-6), IL-17, IL-21, трансформувальний фактор росту-β (TGF-β), тоді як при COVID-19 спостерігали посилене вивільнення прозапальних цитокінів (IL-1b, IL-1ra, IL-7 та ін.) та збільшення кількості Th17. Попередньо існуючі цитокіни при САН можуть призвести до цитокінового шторму при COVID-19. IL-1b може посилювати експресію B1R на ендотеліальній поверхні та погіршувати опосередковане DABK запалення. При САН втрата інгібуючої функції C1-INH на фактор XII, фактор XII і плазміноген теоретично індукують підвищення коагуляції та фібринолітичну активність, але справжній стан системи згортання в пацієнтів із САН не з'ясований. При COVID-19 спостерігають стан гіперкоагуляції, особливо у тяжких хворих. Чи може дефіцит C1-INH впливати на гематологічні реакції при COVID-19, треба додатково дослідити. (Для тлумачення вказівок щодо кольору в описанні до рисунка читачу пропонується ознайомитись з веб-версією цієї статті.)

Чи погіршує COVID-19 перебіг спадкового ангіоневротичного набряку?

Продовження. Початок на стор. 13.

Таблиця. Патолофізіологічні збіги між COVID-19 і САН

Системи	COVID-19	САН
Контактна система	<ul style="list-style-type: none"> У разі виснаження АПФ2 очікується збільшення БК і DABK. Активізація контактної системи могла б зменшити пошкодження тканини за рахунок посилення судинної проникності та місцевого набряку легеневої тканини 	<ul style="list-style-type: none"> Активізація контактної системи є ключовою патолофізіологічною зміною при САН. Надмірний синтез БК і DABK і подальше посилення експресії В1R ведуть до підвищення проникності судинної стінки і судинного набряку
Система комплементу	<ul style="list-style-type: none"> Нуклеокапсидні (N) білки SARS-CoV-2 зв'язуються з MASP-2, який є ключем до лектинового шляху активації комплементу. Виявлено велике накопичення компонентів системи комплементу в зонах ураження легень і шкіри в пацієнтів із тяжкими формами COVID-19 	<ul style="list-style-type: none"> Нестача або нефункціональний C1-INH є фундаментальним дефектом у більшості пацієнтів із САН. У разі нестачі C1-INH активуються класичний і лектиновий шляхи в системі комплементу
Коагуляційна і фібринолітична системи	Коагулопатія - часте явище в пацієнтів із COVID-19 у критичному стані, проявляється у вигляді підвищення рівня димеру та інших продуктів розкладання фібрину, симптомів ішемії та тромботичних явищ, аж до ДВЗ-синдрому	Підвищена коагуляція і фібринолітична активність були продемонстровані під час нападів і періодів ремісії САН
Цитокіни	Підвищена коагуляція і фібринолітична активність були продемонстровані під час нападів і періодів ремісії САН	<ul style="list-style-type: none"> Концентрація деяких цитокінів, синтезованих Т17 та іншими клітинами Т7-го типу, значно вище під час нападу і ремісії САН, ніж у здорових людей. IL-1 і ФНП-α здатні посилювати активацію комплексів прекалікреїн-НМВК, що потенційно може ініціювати розвиток АН

зв'язування БК з В2R на поверхні ендотеліальних клітин. Зв'язування БК із В2R також призводить до підвищеної проникності судин і АН у тканини легень. Крім того, БК, гістамін і серотонін відомі як основні медіатори гострого запалення легень.

Імовірно, патолофізіологічні зміни в пацієнтів із САН, зокрема надмірна продукція БК, і згодом – DABK, які супроводжуються підвищенням експресії В1R, можуть призвести до ще більшого пошкодження тканин, викликаного SARS-CoV-2, унаслідок збільшення судинної проникності й локального набряку легень через кінін-калікрейнову систему і, можливо, погіршують результат COVID-19. Тому дехто з дослідників припустив, що терапевтичні підходи, націлені на кінін-калікрейнову систему (антагоніст В2R – ікатібант, С1-INH і селективні інгібітори калікреїну плазми – екалантід, ланаделумаб), можуть бути корисними для профілактики ГРДС у пацієнтів із COVID-19. Аналогічним чином у китайських рекомендаціях експерти припускають, що ікатібант варто розглядати як варіант лікування пацієнтів із ГРДС або АН на тлі COVID-19. Ікатібант в якості селективного антагоніста В2R може змінювати активність БК. Препарат схвалений для лікування гострих нападів САН у США і в Європі. Також було продемонстровано, що ікатібант ефективний в терапії АН верхніх відділів травлення, індукованого інгібіторами АПФ, який опосередковується інгібуванням розпаду БК і подальшим його накопиченням. С1-INH є заміною терапією при САН і схвалений для використання в разі потреби або як профілактичний засіб.

Мультиінгібіторна функція С1-INH стосується не тільки контактної системи активації, але й системи комплементу, фібринолітичної та коагуляційної систем і може відігравати позитивну роль у веденні пацієнтів із COVID-19. Інгібітор плазмового калікреїну – екалантід і моноклональні антикалікрейнові антитіла – ланаделумаб, які діють через інгібування активності калікреїну і активацію каскадного утворення БК, також можна вважати перспективними стратегіями лікування хворих на COVID-19 із ГРДС або АН. Усі ці три препарати схвалено для лікування САН, вони мають добре вивчені профілі безпеки і побічних ефектів. Фармакологічне інгібування факторів згортання XIIa або FXI також демонструє багатобачуючі ефекти захисту проти синдрому системної запальної відповіді в дослідженнях на тваринах. При цьому воно має незначний вплив на гемостаз та імунітет господаря, вказуючи на те, що система контактної активації може слугувати потенційною терапевтичною мішенню в лікуванні пацієнтів із COVID-19.

Коагуляційна і фібринолітична системи при САН і COVID-19

Контактна система активації тісно взаємодіє з коагуляційною і фібринолітичною системами. У пацієнтів із САН підвищена коагуляційна і фібринолітична активність були продемонстровані як під час нападів, так і в періоди ремісії.

Стурбованість порушеннями гематологічної сфери в поєднанні з COVID-19 зростає. Відомо, що перша зміна з боку крові – це підвищення рівня D-димеру та інших продуктів розпаду фібрину за відсутності відкритих кровотеч, яке, імовірно, є результатом запальної реакції. Імунологічні та запальні реакції можуть призвести до подальшого наростання змін із боку крові, кульмінацією яких можуть стати ішемії та тромботичні події в пацієнтів у критичному стані. Рівень D-димеру >1 мг/мл у момент поступлення пацієнта

в стаціонар є потенційним фактором ризику несприятливих наслідків COVID-19. Підвищений рівень D-димеру – результат не тільки активації системи згортання, а й запальної реакції, пов'язаної з COVID-19. Тяжка інфекція внаслідок активації коагуляції та запальної реакції може призвести до дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ-синдрому) в пацієнтів у критичному стані.

Варто дослідити, чи призводить підвищена коагуляція і фібринолітична активність у пацієнтів із САН до розвитку тяжких станів у разі інфікування SARS-CoV-2, а також чи будуть стратегії, спрямовані на гематологічну відповідь, мати сприятливий ефект у пацієнтів із САН і COVID-19.

Система комплементу на тлі САН і COVID-19

При інфікуванні COVID-19 спостерігалася активація системи комплементу. Нуклеокапсидні (N) білки SARS-CoV-2, SARS-CoV і коронавірусу Близькосхідного респіраторного синдрому (MERS-CoV) зв'язуються з MASP-2, який є ключем до лектинового шляху активації комплементу. У 5 пацієнтів із тяжкою формою COVID-19 у мікросудинній системі легень спостерігалися великі відкладення комплексу мембранної атаки C5b-9, білків C4d і MASP-2, а також вірусного білка S у шкірній мікросудинній мережі, що вказує на активацію лектинового шляху в системі комплементу. Активована система комплементу порушувала механізми коагуляції та опосередковану дифузну тромботичну мікроангіопатію як в легенях, так і в шкірі. У випробуваннях на мишах C3^{-/-} під час інфекції SARS-CoV спостерігалася менше респіраторної дисфункції, нейтрофільної інфільтрації в легеневої тканині, а також рівня IL-6 в кровотоці проти мишей дикого типу. Це дає можливість припустити, що активація комплементу призводить до патогенезу SARS-CoV. Усі ці дані в сукупності продемонстрували роль активації комплементу в патолофізіології COVID-19 і заклали основу для нових потенційних методів лікування COVID-19, наприклад застосування сонцезахисних препаратів С3 та інших стратегій блокади цього метаболічного шляху.

Очікується, що в пацієнтів із С1-INH-асоційованим САН, інфікованих SARS-CoV-2, відсутність інгібування C1r, C1s і взаємодії із С3 посилює активацію комплементу. Що разом із втратою регуляції С1-INH локально в осередках позасудинного запалення, впливом дефіциту С1-INH на систему комплементу призведе до подальшого розвитку запального процесу, пошкодження капілярів і, в кінцевому підсумку, погіршення прогнозу захворювання.

Цитокіни і Т-хелпери 17 (Th17) у пацієнтів із САН і COVID-19

Підвищений прозапальний цитокіновий профіль дуже часто спостерігається в пацієнтів із тяжкою формою COVID-19, що вказує на потенційно важливу роль гіперергічного запального процесу в патолофізіології COVID-19. Проти групи здорових добровольців у пацієнтів із COVID-19 зазначалися більш високі рівні: IL-1β, IL-1α, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10; основного фактору росту фібробластів; фактору, який стимулює колонізацію гранулоцитів (G-CSF), GM-CSF; IFN-γ, IFN-γ-індукованого білка 10; хемоаттрактантного білка моноцитів; запального білка макрофагів (MIP) -1α, MIP-1β; тромботичного фактору росту; ФНП-α і судинно-ендотеліального фактору росту.

Дослідження COVID-19 виявили зростання Th17, які диференціюються з клітин Th0 шляхом стимуляції IL-6, TGF-β, IL-21 і IL-23. Було зазначено, що IL-6, який

є важливим «учасником» цитокінового шторму при COVID-19, значуще підвищується в пацієнтів із тяжкою формою захворювання, виступаючи в якості ключового учасника в гострій фазі запалення.

З огляду на всі ці дані, можна припустити, що попередній підвищений рівень цитокінів і Th17 при САН може призвести до цитокінового шторму в разі COVID-19, хоча необхідні додаткові дослідження.

Двонаправлена взаємодія між COVID-19 і САН

САН – це генетичне захворювання, зумовлене переважно мутаціями в гені SERPING1 і декількох інших genaх, зокрема FXII, ANGPT1 і PLG. Однак клінічні прояви в пацієнтів із САН дуже різняться, навіть якщо вони є носіями тієї самої мутації. Відмінності в клініці включають вік дебюту САН, тяжкість набряку і частоту нападів. Також було зазначено, що не всі носії мутації SERPING1 мають рецидивуючі набряки.

Можливо, COVID-19 і САН утворюють якусь область взаємодії, в якій патолофізіологічні механізми кожного захворювання посилюють один одного. Патолофізіологічні збіги між COVID-19 і САН представлені в таблиці. Триваюче виснаження АПФ2 інфекцією SARS-CoV-2 збільшує позаклітинні рівні DABK і БК через кінін-калікрейнової шлях, а також пошкодження й запалення в тканинах легень. Своєю чергою, пошкодження клітин і запалення активують вироблення В1R. Надмірне утворення БК і DABK, на додаток до активованої експресії В1R, проковує розвиток АН.

На щастя, у жодного зі 136 пацієнтів із САН, зареєстрованих у нашому Центрі САН, не був діагностований COVID-19. Сюди входять 6 пацієнтів із провінції Хубей, з них 3 – жителі міста Ухань. Сьогодні через брак препаратів для терапії САН в Китаї цим пацієнтам були призначені різні дози даназолу в якості довгострокового профілактичного лікування. Повсюдне використання даназолу (ослабленого андрогену) під час пандемії COVID-19 викликає занепокоєння. Поки невідомо, чи є більш несприятливі клінічні наслідки і більш висока смертність від COVID-19 у чоловіків проти жінок випадковістю або причинно-наслідковим зв'язком. Розглядається два ймовірних механізми. Перший заснований на доказах того, що ко-рецептор SARS-CoV-2 – TMPRSS2 – може регулюватися андрогеном у моделі клітинної лінії, похідною з легкого, хоча роль андрогену в фізіологічних умовах ще не вивчена. У пацієнтів із раком передміхурової залози андроген-деприваційна терапія може знизити рівень TMPRSS2 і частково захистити від SARS-CoV-2. Другий можливий механізм полягає в імуномодуючому ефекті андрогенів, який здатен пригнічувати противірусну імунну відповідь на SARS-CoV-2. Зважаючи на той факт, що даназол залишається основним лікуванням САН у багатьох країнах, де препарати першої лінії недоступні, потенційна посилююча дія цього андрогену на перебіг COVID-19 заслуговує на особливу увагу під час пандемії. Ми пропонуємо використовувати даназол з великою обережністю або навіть припинити його застосування в пацієнтів із САН у разі їх зараження COVID-19.

Висновки

Грунтуючися на нових знаннях про потенційну участь контактної системи активації, системи комплементу, системи згортання і фібринолітичної системи, а також деяких цитокінів та Th17-клітин при інфікуванні SARS-CoV-2, ми припускаємо, що САН може зіграти згубну роль у прогресуванні COVID-19. Ба більше, COVID-19 може погіршити наявний САН або спричинити його дебют у безсимптомних носіїв мутацій. Отже, пацієнтам із САН важливо вживати запобіжних заходів для зниження ймовірності зараження SARS-CoV-2. Пацієнти із САН, які вже інфіковані, можуть мати високий ризик розвитку тяжкої форми COVID-19 і заострення САН. Тому на час пандемії COVID-19 ми пропонуємо подвійний підхід:

- пацієнтам із САН важливо проводити довгострокову медикаментозну профілактику нападів;
- пацієнти із САН мають бути забезпечені лікуванням гострих нападів та, за можливості, мати ці ліки при собі.

З огляду на ймовірний негативний вплив даназолу на COVID-19, доцільно використовувати ліки, які заміщають С1-INH (Сінрайз®) або націлені на кінін-калікрейнову систему (перша лінія), зокрема ікатібант, екалантід, орланаделумаб у разі їх доступності. Терапевтичні стратегії, що їх використовують при САН, можуть бути застосовані у пацієнтів із COVID-19. Наприклад, препарати, які впливають на кінін-калікрейнову систему, здатні принести користь як при САН, так і при COVID-19, особливо в пацієнтів із ГРДС. Ми очікуємо подальших спостережень і експериментальних даних для перевірки цих взаємозв'язків.

Реферативний огляд статті Yingyang Xua et al.
Does hereditary angioedema make COVID-19 worse?
World Allergy Organization Journal (2020) 13:100454

Підготувала Ірина Чумак



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. 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 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 використовувати 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 Сервісес BVBA (ShireServices BVBA), Рю Монтойер 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.