

Набряк гортані як потенційно життєзагрозливий прояв спадкового ангіоневротичного набряку: особливості перебігу, лікування, профілактика

Спадковий ангіоневротичний набряк (САН) – рідкісне потенційно життєзагрозливе захворювання, що характеризується нападами шкірного та підслизового набряку. За допомогою наукових досліджень останніх кількох декад було виявлено, що патофізіологічним підґрунтям САН є дефіцит білка-інгібітора С1-естерази (С1-інгібітора) внаслідок мутації гена SERPING1 і брадикінін-опосередкований набряк (Donaldson V.H., Evans R.R., 1963; Rosen F.S. et al., 1965; Curd J.G. et al., 1980; Fields T. et al., 1983).

Брадикінінова природа набряку при САН є одним із провідних діагностичних критеріїв, які дозволяють відрізнити останній від гістамінергічного чи алергічного набряку за рахунок відсутності відповіді на гістаміноблокатори (рис. 1).

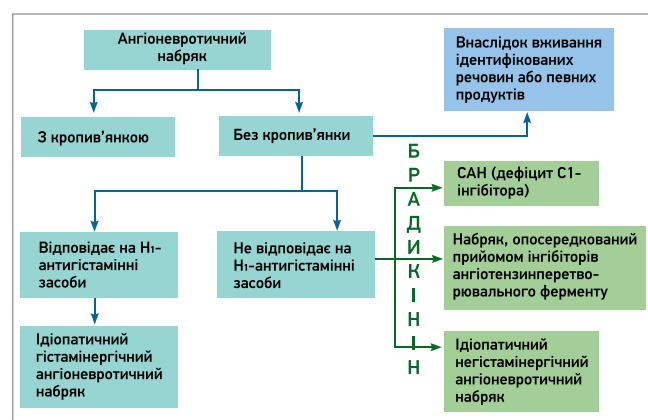


Рис. 1. Алгоритм диференційної діагностики між САН і гістамінергічним набряком (Longhurst H., Cicardi M., 2012)

У 2000 р. було описано САН із нормальним рівнем С1-інгібітора (Binkley K.E., Davis A., 2000; Bork K. et al., 2000). Незважаючи на прогрес у розумінні патофізіології САН, донедавна спостерігалися значні затримки в установленні діагнозу, а ефективні методи лікування були відсутні (Busse P.J., Christiansen S.C., 2020).

Найважливіша передумова вчасного встановлення діагнозу САН – високий рівень настороженості лікаря. Рецидивуючі напади ангіонабряку з типовими характеристиками (асиметричність, відсутність свербіжів, дефігурація набряклої частини тіла, висока щільність набряку) без кропив'янки, тяжкі абдомінальні симптоми (біль і набряк) чи їх поєднання мають змусити лікаря задуматися про ймовірність САН (Busse P.J., Christiansen S.C., 2020).

Одна з найважливіших проблем, асоційованих із САН, – напади набряку гортані (НГ). Хоча НГ становлять лише близько 0,9% усіх випадків, пацієнти із САН є групою ризику їх появи; приблизно в половині з них протягом життя щонайменше один раз відбувається епізод НГ (Zuraw B.L., 2008; Bork K. et al., 2012). Іноді летальний НГ може бути першим проявом САН (Bork K. et al., 2011).

Аналіз даних 123 пацієнтів із САН, проведений К. Борк і співавт. (2003), виявив епізоди НГ у 49,6% пацієнтів (61 хворий, 596 випадків НГ). Середній вік на момент першого епізоду НГ становив 26,2±15,3 року. Близько 80% усіх НГ спостерігалися у віці 11-45 років. Середній інтервал між початком і максимальним розвитком НГ складав 8,3 год. У 342 випадках НГ минув самостійно без лікування, а у 208 випадках загрозливий стан було проліковано за допомогою С1-інгібітора. Отже, основною групою ризику НГ є молоді дорослі та підлітки. Для запобігання фатальних наслідків слід детально інструктувати пацієнтів та їхніх родичів щодо розпізнавання ранніх ознак НГ і необхідних дій у такій ситуації.

Підвищений (порівняно з хворими зі встановленим діагнозом САН) ризик асфіксії та смерті в пацієнтів із САН, яким не встановлено цей діагноз, обґрунтовує доцільність обстеження всіх близьких родичів хворого із САН (Bork K. et al., 2012). Із цієї метою рекомендовано застосовувати хромогенний аналіз (за умов доступності) як чутливіший метод або імуноферментний аналіз (Li H.H. et al., 2015). Якщо відомо про наявність мутації, для раннього встановлення діагнозу може застосовуватися геномне секвенування (Pedrosa M. et al., 2016; Farkas H. et al., 2017).

Нерідко пацієнти, в яких спостерігалися випадки необструктивного набряку ротової порожнини, а також лікарі, недостатньо обізнані з перебігом та небезпеками САН, недооцінюють потенційну загрозу (Longhurst H., Cicardi M., 2012). Особливо важливою є вчасна діагностика НГ у дітей у зв'язку з меншим діаметром повітроносних шляхів (Farkas H. et al., 2010).

К. Борк і співавт. (2012) проаналізували дані когорти 728 пацієнтів із САН з дефіцитом С1-інгібітора зі 128 родин щодо причин смерті та, зокрема, фатальних випадків НГ. Останній став причиною смерті в 70 випадках із 214 летальних наслідків у цій когорті. Смертність була вищою серед хворих, котрим не було встановлено діагноз САН. Тривалість життя пацієнтів з недиагностованим

САН, які померли від асфіксії унаслідок НГ, була в середньому на 31 рік меншою, ніж тривалість життя хворих із САН, котрі померли від інших причин. Ретельне опитування близьких родичів і лікуючих лікарів дозволило виявити трифазовий перебіг фатальних НГ. Так, I фаза, охарактеризована як стан передзадишки, тривала в середньому 3,7±3,2 год (діапазон 0-11 год), II фаза (фаза задишки) – 41±49 хв (діапазон 2 хв – 4 год), а III фаза (фаза втрати свідомості) – 8,9±5,1 хв (діапазон 2-20 хв). Основними симптомами, пов'язаними з НГ, є задишка та втрата свідомості, а також дисфагія, стридор, зміни голосу, ціаноз, підвищений артеріальний тиск з переходом у гіпотензію. На думку авторів, фази фатального НГ не перекриваються, тобто I фаза розпочинається при появі перших симптомів, II фаза – за появи задишки, а III фаза – в разі втрати свідомості. Оскільки клінічний ефект внутрішньовенного введення С1-інгібітора проявляється через 15-42 хв, лікування необхідно розпочати у I фазі. Однак в разі блискавичного перебігу НГ медикаментозна терапія може не встигнути реалізувати свій ефект, тому доцільним буде застосування ендотрахеальної інтубації або крикотомії. У II фазі зазвичай недостатньо часу для введення С1-інгібітора, а очікувати на результат від введення у I фазі препарату можна лише за умов повної готовності до крикотомії, оскільки інтубація може бути неуспішною чи потребувати занадто багато часу. III фаза є найкоротшою, тому в цьому періоді може бути застосована лише крикотомія.

Детальну інформацію щодо фатального НГ вдалося отримати щодо 36 пацієнтів. У 20 з них НГ спостерігався вперше. В 11 хворих набряк обличчя передував фатальному НГ, а в 7 – супроводжував його. Середній час між появою набряку обличчя та НГ становив 1,4 дня. Тригером фатального НГ у 8 із 36 пацієнтів була гостра респіраторна інфекція, в 6 – видалення зуба. В інших хворих тригерний чинник встановити не вдалося. Авторі підкреслили, що наявність такого небезпечного ускладнення, як НГ, зумовлює необхідність активного виявлення, обстеження та лікування пацієнтів із САН.

Донедавна у світі не існувало схвалених Управлінням із контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) препаратів для лікування САН, тому терапевтичні підходи обмежувалися підтримувальним лікуванням і спробами захистити дихальні шляхи від НГ. У деяких випадках успішно застосовувалася свіжозаморожена плазма, однак такий підхід асоціюється з ризиком посилення тяжкості нападу (Zuraw B.L., 2008). Протягом останнього десятиліття було схвалено кілька препаратів для застосування за вимогою.

Першим препаратом для прицільної довгострокової профілактичної терапії САН, схваленим FDA у 2008 р. для лікування САН із дефіцитом С1-інгібітора в підлітків і дорослих, став С1-інгібітор плазматичного походження для внутрішньовенного введення Сінрайз («Такеда»). Підґрунтям для схвалення стали дослідження, які виявили, що профілактичне застосування препарату Сінрайз приблизно удвічі зменшує кількість випадків (Zuraw B.L. et al., 2010). Після отримання сприятливих результатів дослідження III фази у 2018 р. показання до застосування були розширені із включенням дітей віком >6 років (Aygören-Pürsün E. et al., 2019). Відкриті продовжені дослідження для цих пацієнтів виявили покращення наслідків за умов тривалого застосування препарату Сінрайз, а також його високу безпеку при такому застосуванні (Bernstein J.A. et al., 2014; Zuraw B.L., Kalfus I., 2012).

Існують 3 основні напрями лікування САН: короткострокова профілактика, довгострокова профілактика та лікування нападу (Busse P.J., Christiansen S.C., 2020).

Відповідно до рекомендацій Всесвітньої організації з алергії та Європейської академії алергії та клінічної імунології (2017), для невідкладного лікування нападу САН можуть застосовуватися С1-інгібітор, екалантід або ікатибант (Maurer M. et al., 2018).

К. Борк і S. Barnstedt (2001) проаналізували 517 випадків НГ, що спостерігалися в 42 пацієнтів. 18 пацієнтів (193 епізоди) отримували концентрат С1-інгібітора (500 або 100 МО). Часовий інтервал від введення препарату до припинення прогресування симптомів становив від 10 хв до 4 год (в середньому, 42,2±19,9 хв). Середня тривалість НГ серед пацієнтів, які отримували С1-інгібітор, складала 15,3±9,3 год, а серед хворих, котрі його не отримували, – 100,8±26,2 год. Було зроблено висновок, що С1-інгібітор є високоефективним і швидким методом усунення НГ.

Короткострокова профілактика показана перед медичними (в т. ч. хірургічними) та стоматологічними процедурами, які є відомими тригерами набрякових випадків (Bork K. et al., 2011;

Zuraw B.L. et al., 2013). Перевагу слід віддавати С1-інгібітору плазматичного походження, призначеному за 1-12 год (в ідеалі – приблизно за 2 год) до процедури. Ікатибант, екалантід і рекомбінантний людський С1-інгібітор для такої цілі не рекомендовані у зв'язку з коротшим періодом напіврозпаду. Даних щодо короткострокової профілактики САН з нормальним рівнем С1-інгібітора надзвичайно мало; ймовірно, доцільним є аналогічний підхід (Busse P.J., Christiansen S.C., 2020).

У дослідженні К. Борк і співавт. (2011) було оцінено частоту набрякових випадків після видалення зуба в 171 пацієнта із САН. За відсутності профілактики набряк обличчя або потенційно життєзагрозливий НГ спостерігався в 21,5% пацієнтів, а в разі короткострокової профілактики С1-інгібітором – лише в 12,5%. Середній час між видаленням зуба та розвитком нападу складав 14,3 год; фатальних випадків НГ зафіксовано не було. Авторі виявили дозозалежну закономірність: серед пацієнтів, яким було введено 500 МО С1-інгібітора, набряки спостерігалися в 16%, а серед хворих, котрі отримали 1000 МО, – в 7,5% (рис. 2). Цікаво, що тяжкість процедури та попередній анамнез не корелювали з ймовірністю появи набряку. Так, двом пацієнтам із САН із зазначеної у дослідженні когорти було видалено всі 32 зуби за один візит до стоматолога, однак жоден із них не зазнав набрякового нападу. Крім того, деякі хворі мали напади після попередніх видалень зубів, але в них не спостерігалися напади при видаленні, включеному до дослідження.

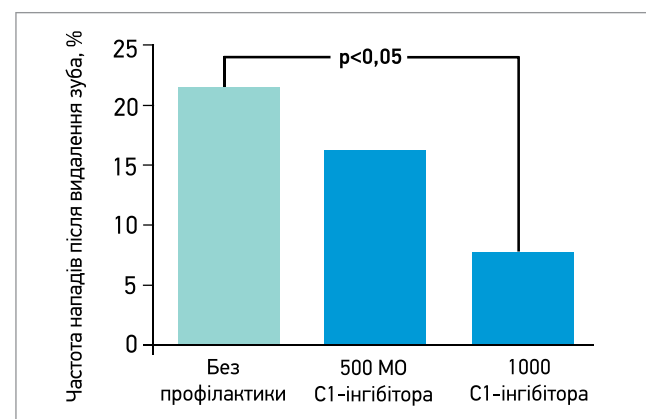


Рис. 2. Частка набрякових випадків після видалення зуба за відсутності короткострокової профілактики та при профілактичному введенні С1-інгібітора (500 МО і 1000 МО)

Для довгострокової профілактики в пацієнтів із САН, у т. ч. у вагітних та осіб із САН з нормальним рівнем С1-інгібітора, також успішно застосовуються С1-інгібітор плазматичного походження (Сінрайз) (Bork K. et al., 2017; Zuraw B.L. et al., 2010; Garcia J.F.B. et al., 2018). Крім того, можуть призначатися моноклональні інгібіторні антитіла до плазматичного калікреїну (ланаделумаб; в Україні не зареєстрований), атенуїновані андрогени (даназол), транексамова кислота (Busse P.J., Christiansen S.C., 2020). Відповідно до рекомендацій Всесвітньої організації з алергії і Європейської академії алергії та клінічної імунології (2017), схема довгострокової профілактики САН має бути індивідуалізованою зі врахуванням активності хвороби, частоти випадків, якості життя пацієнта, доступності медичної допомоги та можливості досягти контролю нападу за допомогою терапії за вимогою. Оскільки ці фактори можуть змінюватися з плином часу, довгострокову профілактику слід переглядати при кожному візиті до лікаря (щонайменше 1 р/рік). Із метою довгострокової профілактики С1-інгібітор плазматичного походження слід вводити 2 р/тиж; доза та частота введення також потребують індивідуалізації. Пацієнти, котрі підлягають довгостроковій профілактиці, повинні також мати С1-інгібітор, екалантід або ікатибант для застосування за вимогою (Maurer M. et al., 2018).

Висновки

- 1 САН – рідкісне захворювання, що часто супроводжується затримкою встановлення правильного діагнозу.
- 2 НГ є найнебезпечнішим і потенційно життєзагрозливим проявом САН.
- 3 Повноцінне лікування САН включає усунення гострого нападу, короткострокову та довгострокову профілактику.
- 4 С1-інгібітор плазматичного походження Сінрайз («Такеда») – єдиний препарат, що застосовується і для негайного усунення нападу САН, і для профілактики (як короткострокової, так і довгострокової).

Підготувала Лариса Стрільчук

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 нормальній людській плазмі. 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