

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



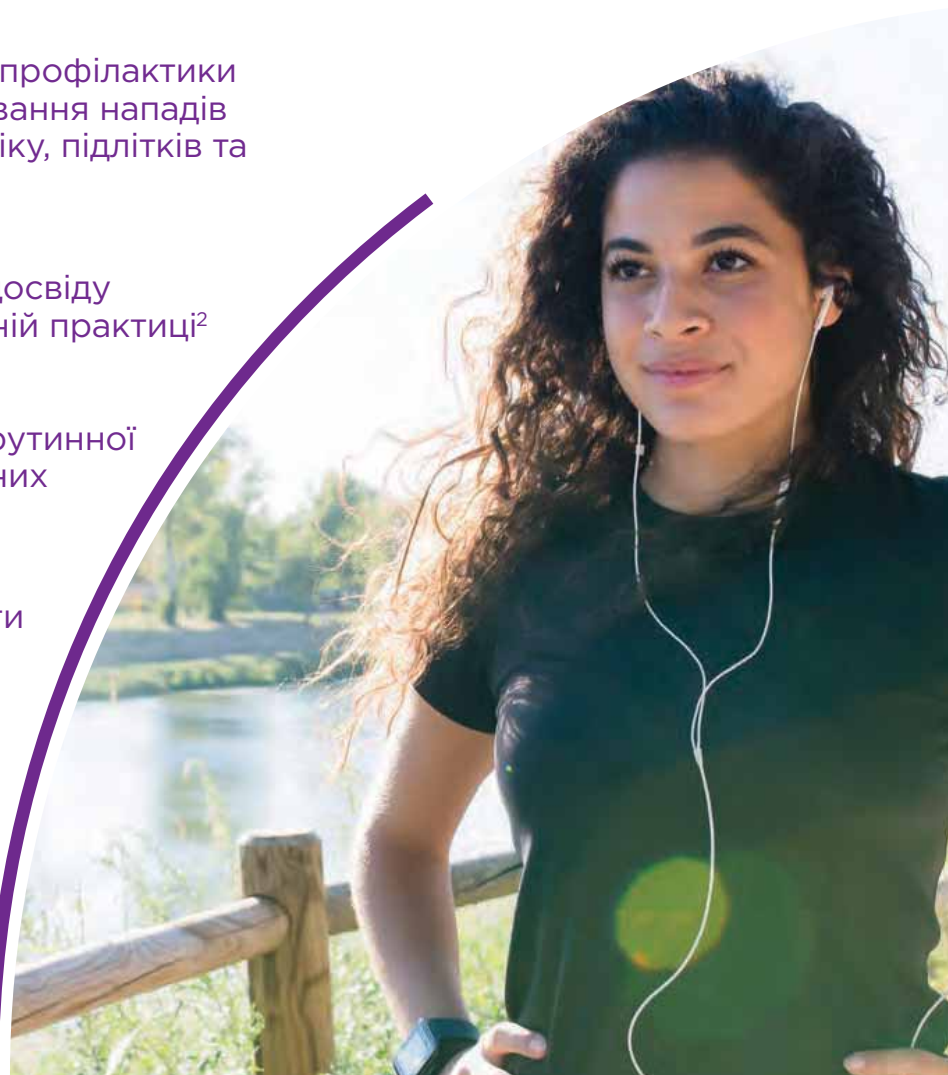
1 фіксована доза для рутинної профілактики для різних вікових груп



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 (людина), одержаного з плазми донорів. Після відновлення один флакон містить 500 МО інгібітору С1 (людина) 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 пероральними профілактичними лікуваннями, 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 повторні 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. **Противпоказання.** Іперчутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин. **Побічні реакції.** Побічні реакції на лікування препаратом Сінрайз класифікуються за системо-органними 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 застереження 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 Монтоієр 47, В - 1000 Брюссель, Бельгія. **НОМЕР РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ:** № UA/17978/01/01 від 17.03.2020

Спадковий ангіоневротичний набряк у практиці сімейного лікаря

Ангіоневротичний набряк (АН) – це невелике набрякання підшкірних або підслизових тканин будь-якої ділянки тіла внаслідок підвищеної проникності судин і, відповідно, екстравазації рідини. АН здатен спричиняти клінічну симптоматику внаслідок тиску на навколишні структури, а також загрожувати життю за умови розвитку в дихальних шляхах (Hoyer C. et al., 2012).

Точний механізм підвищення проникності судин залежить від патологічного стану, що спричинив АН. Зокрема, при алергічних реакціях він є наслідком дегрануляції опасистих клітин, при лікуванні інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) – накопичення брадікініну, за умови спадкового АН (САН) – нестачі інгібіторів СІ-естерази (СІ-інгібіторів), що також підвищує рівень брадікініну. Певна частка АН є ідіопатичними (Hoyer C. et al., 2012).

САН: епідеміологія, етіопатогенез, клінічна картина

Поширеність САН становить 1:50 тис.; жінки та чоловіки страждають на це захворювання однаково часто (Hoyer C. et al., 2012). Лише в США САН щорічно виступає причиною 30 тис. госпіталізацій до відділень невідкладної допомоги (Moore G. et al., 1988).

САН поділяється на два типи: при 1 типі (85% випадків) причиною хвороби є порушення вироблення СІ-інгібітора, а при 2 типі (15% випадків) – дисфункція цього білка. Успадкування обох цих типів є автосомно-домінантним, хоча 20-25% випадків є наслідками спонтанних мутацій. Описано також 3 тип, у разі якого й рівень, і функція СІ-інгібітора є нормальними, проте мутація гена ХІІ фактора згортання крові спричиняє надмірне вироблення кініну. Цей стан трапляється лише в жінок; вважається, що він зчеплений з Х-хромосою (Hoyer C. et al., 2012).

Симптоми САН зазвичай проявляються на першій або другій декаді життя. У 75% пацієнтів перший напад САН стається до 15 років. Хвороба триває протягом життя людини, проте з плином часу вираженість симптомів зменшується. Імовірність набряку гортані протягом життя становить близько 70%; частота смерті від цього виду набряку та пов'язаної з ним асфіксії – 15-33% (Hoyer C. et al., 2012). Якщо САН залишається не діагностованим, імовірність асфіксії зростає приблизно в 9 разів (Bork K. et al., 2012).

Нестача СІ-інгібітора порушує функцію СІ-естерази – першого фактора класичного шляху системи комплементу, а також кількох інших протеаз. Унаслідок цього виникає неконтрольована активація системи комплементу з вивільненням вазоактивних і хемотактичних пептидів, що призводить до підвищеної проникності судин, вазодилатації та скорочення непосмугованих м'язів судин. Ці патогенетичні ланки, своєю чергою, спричиняють гострий локалізований твердий обмежений набряк без свербежу та почервоніння. Такий набряк може виникнути в будь-якій ділянці тіла, в тому числі в стінці кишечника чи дихальних шляхів, але найчастіше уражається обличчя (губи, повіки, язик), кінцівки та геніталії (рис. 1-3). Зазвичай набряк утримується 2-5 днів і спонтанно зникає; адреналін, стероїдні й антигістамінні препарати є неефективними (Hoyer C. et al., 2012; Bork K. et al., 2012).

Нападам САН часто передують продромальний період, симптомами якого є втома, загальне нездужання, перепади настрою, біль у суглобах і м'язах, нудота, спрага чи erythema marginatum (рис. 4). Остання відсутня при САН із нормальним рівнем СІ-інгібітора (Hoyer C. et al., 2012; Bork K. et al., 2006, 2012; Hena M. et al., 2016).

Причинами нападів можуть бути такі чинники, як стоматологічне та хірургічне лікування, травма, стрес або фізичне перенавантаження, інфекції, вживання алкоголю, введення анестетиків, менструація, вживання певних медикаментів (ІАПФ, естрогени). Більшість нападів є спонтанними (Hoyer C. et al., 2012; Bork K. et al., 2012).

Клінічна симптоматика АН залежить від ураженої ділянки. Досить частим явищем у разі САН



Рис. 1. Пацієнтка із САН при надходженні до лікарні (А, Б) та через 8 днів після лікування (Hirose T. et al., 2017)



Рис. 2. САН у жінки 54 років: А – поза нападами; Б та В – через 2 та 6 год після початку одного нападу; Г – через приблизно 5 год після початку іншого нападу (Ebo D.G., Bridts C.H., 2012)

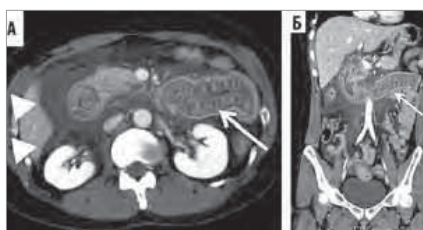


Рис. 3. Комп'ютерна томографія органів черевної порожнини під час нападу САН: набряк стінки кишечника позначено стрілками, асцит – трикутниками (Hirose T. et al., 2017)



Рис. 4. Erythema marginatum при САН (Zuraw B.L., 2008)

є діагностичні помилки, оскільки симптоми набряку схожі на симптоми таких частіших клінічних станів, як алергія, апендицит, спазм жовчного міхура, дивертикуліт, синдром подразненого кишечника (Hoyer C. et al., 2012).

АН слизової оболонки та стінок кишечника призводить до компресії його просвіту, появи блювання

й діареї. Екстравазація рідини в серозні оболонки може спричиняти рецидивний асцит, який минає спонтанно. У зв'язку з такими клінічними ознаками САН посідає вагомe місце в схемах диференційної діагностики рецидивного неясного болю в животі (Gabos G. et al., 2017).

Діагностика САН

До встановлення діагнозу САН часто минає багато часу: за даними A. Zanichelli та співавт. (2018), тривалість діагностичної затримки становить 1,4-8,5 року від моменту появи симптомів. Слід зауважити, що в разі відсутності своєчасного правильного діагнозу таким пацієнтам можна завдати значної ятрогенної шкоди через зайві інтервенційні діагностично-лікувальні процедури (Persiani R. et al., 2006). A. Valeriewa та співавт. (2018) описали клінічний випадок чоловіка, котрий страждав на болі в животі з 8 років, переніс кілька ендоскопій та ургентних хірургічних втручань із приводу цих болів. Діагноз САН у цього чоловіка було встановлено лише у віці 70 років, після того як у його онука почали з'являтися спонтанні набряки обличчя та слизової оболонки ротової порожнини, тож близьким родичам було рекомендовано пройти генетичне тестування.

Зазвичай у пацієнтів із САН має місце сімейний анамнез АН, хоча деякі носії мутації гена СІ-інгібітора залишаються безсимптомними. САН слід підозрювати в разі рецидивних нападів АН. Підозру підтверджують сімейний анамнез, початок симптомів у дитячому/підлітковому віці, рецидивний біль у животі, поява набряків верхніх дихальних шляхів, відсутність відповіді на антигістамінні засоби, глюкокортикоїди й адреналін, наявність продромальних симптомів та/або відсутність кропив'янки. За наявності цих ознак слід провести визначення функції СІ-інгібітора, а також білків СІЕ та С4. Якщо будь-який із показників є аномально низьким, слід повторити аналіз. При САН 1 типу й концентрація, й уміст СІ-інгібітора будуть низькими, натомість при САН 2 типу концентрація СІ-інгібітора буде нормальною чи підвищеною, а функція – зниженою. Рівні С4 зазвичай є низькими в пацієнтів із САН обох типів. Секвенування гена SERPING1 може допомогти в деяких випадках, наприклад у разі пренатальної діагностики чи для виявлення мозаїцизму, проте біохімічне визначення рівня СІ-інгібітора є ефективним і дешевшим за генетичний аналіз. Окрім того, при секвенуванні ДНК можуть бути виявлені не всі мутації (Рекомендації Світової організації алергії та Європейської асоціації алергії та клінічної імунології, 2017). Хворобу можна виявити в будь-який час, у тому числі поза нападам (Hoyer C. et al., 2012).

Повідомлено про підвищення вмісту D-димерів під час нападів САН (Reshef A. et al., 2015), але цей показник є неспецифічним і тому не може широко використовуватися для діагностики. За умови недостатності визначення СІ-інгібітора в стартовій діагностиці може допомогти визначення активованого часткового тромбопластинового часу, що при САН буде зменшеним (Bork K., Witzke G., 2016).

Диференційна діагностика САН

Важливо розрізняти САН і кропив'янку різного генезу. Крайова еритема (erythema marginatum), що іноді з'являється в продромальному періоді САН, за виглядом може нагадувати кропив'янку (рис. 4), проте в першому випадку відсутній свербеж, який дає змогу просто відрізнити ці стани. Ще одним важливим діагностичним критерієм є те, що при кропив'янці тривалість набряку становить <24 год, а при САН він може утримуватися 3-5 діб. На відміну від САН, кропив'янка відповідає на лікування антигістамінними засобами, глюкокортикоїдами й адреналіном (Valeriewa A. et al., 2018).

Алергічний АН проявляється почервонінням шкіри та кропив'янкою (70% випадків), бронхоспазмом (40%), серцево-судинними розладами від гіпотензії до зупинки серця (75%). Для підтвердження діагнозу алергічного АН застосовується визначення триптази опасистих клітин у сироватці крові.

Продовження на стор. 8.

Спадковий ангіоневротичний набряк у практиці сімейного лікаря

Продовження. Початок на стор. 3.

Якщо рівень підвищений, доцільним є проведення прик-тестів і визначення специфічних імуноглобулінів Е. Діа-гноз ідіопатичного АН встановлюється шляхом виклю-чення інших причин АН. Ангіонабряк унаслідок прийому ІАПФ виникає в 0,1-0,5% пацієнтів, які приймають ці пре-парати; діагностика передбачає ретельний збір медичного анамнезу. У таких хворих набряк зазвичай уражає губи та ротову порожнину, рівні С3 та С4 є нормальними, а ви-падки АН у родині відсутні (Hoyer C. et al., 2012).

Лікування САН

Оскільки САН є генетично детермінованим захворю-ванням, етіотропне лікування відсутнє. Терапевтичні стратегії при САН фокусуються на усуненні та профілак-тиці нападів, зменшенні захворюваності та смертності, покращенні якості життя. Існує два основні підходи до терапії: лікування гострих нападів на вимогу та про-філактична терапія (Longhurst H., Bork K., 2019).

Лікування гострих нападів САН передбачає швидку інтубацію чи навіть невідкладну трахеостомію в разі ураження дихальних шляхів. Для профілактики засто-совується концентрат С1-інгібітора (Hoyer C. et al., 2012). Такий концентрат виконує функції власного відсутнього чи дисфункціонального білка-інгібітора, регулюючи про-дукцію брадикініну. Концентрат С1-інгібітора може за-стосовуватися не лише для профілактики, а й для зняття гострих нападів САН (Craig T.J. et al., 2009; Zuraw B.I. et al., 2010; Riedl M.A. et al., 2014), у тому числі у вагітних (Betschel S. et al., 2019).

Превентивне лікування САН включає коротко-термінову та довготермінову профілактику. Коротко-термінова профілактика призначається пацієнтам із САН перед ситуаціями, здатними спричинити напад хвороби, зокрема хірургічними, стоматологічними

й іншими інвазивними втручаннями (Maurer M. et al., 2018). У цих випадках концентрат С1-інгібітора є ефективним засобом і добре переноситься (Bork K. et al., 2011). Довготермінова профілактика спрямована на зниження частоти та тяжкості нападів САН. Потреба в довготерміновій профілактиці є індивідуальною й залежить від таких чинників, як частота та тяжкість на-падів, локалізація набряку, наявність коморбідних ста-нів, можливість їх контролювати за допомогою терапії на вимогу (Longhurst H., Zinser E., 2017). У пацієнтів, які підлягають довготерміновій профілактиці, варто проводити регулярний моніторинг ефективності та пе-реносимості лікування (Maurer M. et al., 2018). При САН із нормальним умістом С1-інгібітора також признача-ється концентрат С1-інгібітора (Bork K. et al., 2017, 2018; Bafunno V. et al., 2018).

Оскільки для лікування САН надзвичайно важ-ливим є якомога швидше введення препарату, Сві-това організація алергії рекомендує навчати пацієнтів і членів їхніх сімей самостійно вводити необхідні ліки (Maurer M. et al., 2018), бо лікування в медич-ному закладі супроводжується певною затримкою в часі, що може бути фатальною в разі набряку гор-тані (Longhurst H. et al., 2010). Самостійне введення концентрату С1-інгібітора покращує якість життя та підвищує незалежність пацієнта, зменшує страх перед нападами, дає змогу власноруч контролювати хворобу та відновити працездатність і особисте життя (Longhurst H. et al., 2010; Bygum A. et al., 2009).

Висновки

1. САН – рідкісне генетичне захворювання, що харак-теризується суттєвим погіршенням якості життя, знач-ною кількістю діагностичних помилок і потенційною затримкою встановлення правильного діагнозу, високим ризиком смерті від асфіксії.

2. САН слід запідозрити в пацієнтів із рецидивним АН без кропив'янки чи в осіб із рецидивним болем у животі без виявленої іншої причини, особливо за наявності сі-мейного анамнезу.

3. Для діагностики САН необхідно визначати рівень білка комплементу С4, а також рівень і функцію С1-інгібітора.

4. Ключовими моментами диференційної діагностики є наявність сімейного анамнезу, значна тривалість на-бряку, відсутність свербіжів, клінічної відповіді на анти-гістамінні препарати та глюкокортикоїди, низький рівень білка С4 та/або низький рівень С1-інгібітора.

5. Універсальним засобом, який застосовують як для лікування гострих набряків САН, так і для коротко-та довготермінової профілактики, є плазмовий концент-рат С1-інгібітора.

ДОВІДКА «ЗУ»

На фармацевтичному ринку України концентрат С1-інгібітора представлений пре-паратом Сінрайз («Такеда», Японія). Донедавна Сінрайз був єдиним у світі препаратом С1-інгібітора, ліцензованим для довготерміно-вої профілактики. Сінрайз може застосовува-тися й для короткотермінової профілактики, а також на вимогу для зняття нападів САН у гострому періоді. За рішенням закріпленого лікаря можна розглянути застосування в до-машніх умовах концентрату С1-інгібітора для внутрішньовенного введення Сінрайз за умови забезпечення відповідної підготовки з про-ведення маніпуляції пацієнта або осіб, які до-глядають за ним, і здійснення періодичного контролю застосування цього лікарського за-собу (Longhurst H., Bork K., 2019).

Підготувала Лариса Стрільчук

Здоров'я України

Шановні читачі!

Передплатити наші видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в редакції «Видавничого дому «Здоров'я України».

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку.
- При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- повідомити адресу доставки у зручний для Вас спосіб: тел./факс відділу передплати: +380 (44) 364-40-28; поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України», вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123, електронною поштою: podpiska@health-ua.com

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці. Передплатний індекс – 35272

Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік

Вартість редакційної передплати:

- на 1 місяць – 150 грн
- на 3 місяці – 450 грн
- на 6 місяців – 900 грн
- на 12 місяців – 1800 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «Здоров'я України»
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419790, UA63351005000026004629765000
АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»

Передплатний індекс – 89326
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Передплатний індекс – 37635
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»

Передплатний індекс – 37632
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс – 37634
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 525 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс – 37638
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн на півріччя – 210 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.
Тел./факс відділу передплати: +380(44) 364-40-28; e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419785, UA25351005000026007628853200 в АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс – 37639
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 630 грн, на півріччя – 315 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»

Передплатний індекс – 37633
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»

Передплатний індекс – 37631
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»

Передплатний індекс – 49561
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс – 86683
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн на півріччя – 210 грн

ПЕРЕДПЛАТА НА 2021 РІК!



www.health-ua.com

НАША АДРЕСА: «Видавничий дім «Здоров'я України», 04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35
Відділ передплати: +38(044) 364-40-28, e-mail: podpiska@health-ua.com, www.health-ua.com