

Клінічна настанова, заснована на доказах «Спадковий ангіоневротичний набряк»

Частина 1: Визначення, класифікація, діагностика, лікування, профілактика

Клінічна настанова (КН) «Спадковий ангіоневротичний набряк» розроблена відповідно до Методики розробки та впровадження медичних стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом МОЗ України № 751 від 28.09.2012 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України за № 2001/22313 (зі змінами) від 29.11.2012. КН адаптована для системи охорони здоров'я України на основі КН The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – The 2021 revision and update <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.15214>. КН «Спадковий ангіоневротичний набряк» – це рекомендаційний документ із найкращої медичної практики і не має розцінюватись як стандарт медичного лікування. **Спадковий ангіоневротичний набряк (САН)** – рідкісне генетичне захворювання, яке характеризується рецидивними епізодами ангіоневротичного набряку (АН), що зазвичай виникає в шкірі і підшкірній клітковині або на слизових оболонках верхніх дихальних шляхів (ВДШ) і шлунково-кишкового тракту (ШКТ). САН є серйозною глобальною проблемою, оскільки значуще впливає на якість життя не лише самих пацієнтів, а й їхніх родин.

Сьогодні відомі два типи САН, спричиненого дефіцитом функціонального білка-інгібітора С1-естерази (С1-INH), патофізіологічним підґрунтям яких є абсолютний (тип 1) або відносний (тип 2) дефіцит С1-INH, що призводить до надлишкової продукції брадикініну й активації рецептора брадикініну В2. Підвищена продукція брадикініну та інших медіаторів спричинює збільшення проникності судин і, відповідно, просочування рідини в навколишні тканини, результатом чого і є АН.

Це другий перегляд та оновлення міжнародних рекомендацій із діагностики та лікування САН (далі – Керівництво), який був розроблений Всесвітньою організацією з алергії (World Allergy Organization – WAO) у співпраці з Європейською академією алергії та клінічної імунології (European Academy of Allergy and Clinical Immunology – EAACI). Оновлена версія відрізняється від минулої редакції та інших керівних принципів, консенсусних звітів і документів, оскільки ґрунтується на останніх опублікованих доказах стосовно САН, а також на досвіді експертів.

В оновленому Керівництві враховано систему оцінки досліджень і рекомендацій для протоколів AGREE II і методи, запропоновані робочою групою GRADE. Відповідно до підходу GRADE цей перегляд визнає, що одних лише доказів недостатньо для прийняття рішень щодо лікування, тому під час створення рекомендацій враховували користь і переваги, а також клінічні обставини і досвід експертів.

Для розробки цього оновлення та перегляду настанови було залучено глобальну та різноманітну групу експертів-клініцистів, науковців, пацієнтів із САН та представників пацієнтів. Склад експертної групи відображає глобальний характер цієї настанови з географічним і гендерним балансом її членів. З огляду на те, що лікування пацієнтів з АН потребує міждисциплінарного підходу, були залучені також спеціалісти різних галузей, зокрема алергології, дерматології, невідкладної медицини, гастроентерології, гематології, імунології, внутрішньої медицини, отоларингології та педіатрії.

Зусилля експертної групи координували члени керівного комітету (ММау, ММаг, СВ і ТС). Усі члени групи лікарів/клініцистів мали активно лікувати пацієнтів з АН і/або брати участь у дослідженнях, безпосередньо пов'язаних з АН. Усі члени експертної групи надали фінансову інформацію. Унікальність цієї настанови в тому, що глобальна участь була забезпечена участю міжнародних експертів із п'яти континентів і 28 країн. Усі члени комісії експертів отримали повноваження бути делегатами національного чи міжнародного наукового товариства, яке письмово підтвердило, що воно призначило експерта своїм делегатом, а також що воно схвалило настанову та сприятиме її розповсюдженню.

Метою оновленого Керівництва є надання клініцистам та їхнім пацієнтам рекомендацій, які допоможуть їм у прийнятті раціональних рішень у менеджменті САН, насамперед САН 1- і 2-го типів (САН-1/2).

Ключова причина не зосереджуватися на САН з нормальним рівнем С1-INH полягає в тому, що для більшості пацієнтів діагностика неможлива. Генетичний аналіз може виявити лише незначну підгрупу пацієнтів із наявною підозрою на це захворювання. Окрім того, деякі дані свідчать, що роль брадикініну як основного медіатора набряку при САН є сумнівною. Це наводить на думку про необхідність повторної оцінки САН з нормальним рівнем С1-INH.

В оновленому документі висвітлено 28 рекомендацій, з яких 7 – нові, 13 – змінені і 8 – залишилися без змін, порівняно з попередньою редакцією документу. Основні питання, висвітлені в цих рекомендаціях:

- Як треба визначати і класифікувати САН?
- Як потрібно діагностувати САН?
- Як лікувати пацієнтів із САН і які варіанти лікування мають використовуватися?
- Які цілі лікування САН?
- Чи має лікування САН відрізнятися в декретованих групах пацієнтів, таких як діти і вагітні/ жінки, що годують груддю?

• Як пацієнти із САН мають стежити за активністю захворювання?

Важливо також зазначити, що в певних регіонах світу в пацієнтів із САН доступ до сучасної діагностики й терапії є обмеженим. Цей перегляд і оновлення рекомендацій мають на меті допомогти змінити це, а також сприяти глобальному використанню рекомендованих методів діагностики й лікування для всіх пацієнтів.

■ Коментар робочої групи: На момент розробки КН діагностичні методи щодо САН в Україні доступні переважно в комерційних лабораторіях. Визначення концентрації С1-INH і його активності проводиться виключно в комерційних лабораторіях. Генетичні методи діагностики також доступні лише опосередковано через зарубіжні комерційні лабораторії.

У рекомендаціях цієї настанови використовують стандартні формулювання, тобто «ми рекомендуємо» або «ми пропонуємо». «Ми рекомендуємо» відображає наполегливу рекомендацію. Тобто мається на увазі, що:

- усі або майже всі поінформовані люди зроблять такий вибір:
- постачальникам медичних послуг потрібно менше часу для прийняття рішень і більше часу для подолання перешкод для їх впровадження і дотримання;
- у більшості клінічних ситуацій рекомендація може бути прийнята як належна. «Ми пропонуємо» відображає слабку рекомендацію, яка означає, що:
 - більшість поінформованих людей зробить такий вибір, але значна кількість не зробить;
 - постачальники медичних послуг і пацієнти мають приділяти більше часу процесу прийняття рішень.

Важливо, що ця настанова визнає та має на меті пом'якшити різницю в ресурсах охорони здоров'я для лікування САН між країнами. Рекомендації, наведені в цій настанові, спрямовані на формування оптимального підходу до САН шляхом розробки глобальних стандартів діагностики та лікування. Ця інструкція діятиме протягом наступних 4 років після її публікації, до наступного оновлення та перегляду. Нові ідеї та вдосконалені інструменти діагностики й лікування, які впроваджуються до наступного перегляду та оновлення цієї настанови, потрібно використовувати для поліпшення лікування САН, щойно вони стануть доступними.

Визначення, номенклатура і класифікація

АН характеризується транзиторною судинною реакцією глибоких шкірних/ підшкірних тканин або слизових/ підслизових тканин із локально підвищеною проникністю кровоносних судин, що призводить до набряку тканин. Розрізняють ангіонабряк, опосередкований брадикініном і/або медіаторами мастоцитів, зокрема гістаміном. АН, зумовлений брадикініном, може бути спадковим або набутиим. САН може виникати внаслідок дефіциту/дефекту С1-INH або внаслідок інших механізмів.

Різні форми САН розпізнають та ідентифікують генетично:

1. САН унаслідок дефіциту білка С1-INH (САН тип 1, САН-1) характеризується низьким антигенним і функціональним рівнем С1-INH.
2. САН унаслідок дисфункції білка С1-INH (САН тип 2, САН-2) характеризується нормальним (або підвищеним) антигенним рівнем білка С1-INH, але низькою його функцією.
3. САН із мутацією гена XII фактора зсідання крові (САН-FXII).
4. САН із мутацією гена ангіопоетину-1 (САН-ANGPT1).
5. САН із мутацією гена плазміногену (САН-PLG).
6. САН із мутацією кініногену-1 (САН- KNG1).
7. САН із мутацією гена міоферліну (САН-MIOF).
8. САН із мутацією генів гепарансульфату 3-О-сульфотрансферази (САН-HS3ST6).

До того ж у деяких пацієнтів окремо виділяють САН через невідомі мутації (САН-UNK).

■ Коментар робочої групи: САН, спричинений мутаціями, які зазначені в пунктах 3–6, спостерігають надзвичайно рідко (їх частота становить <1% усіх випадків), і майже в усіх випадках наявний обтяжений сімейний анамнез. Діагностувати їх можливо лише за допомогою генетичного обстеження. Необроблене встановлення діагнозу «САН через невідомі мутації» можливе через недостатні лабораторні можливості. Ураховуючи рідкісність стану, має бути проведено повне лабораторне обстеження, у тому числі широкий перелік тестів для диференційної діагностики для виключення інших захворювань (автоімунних, алергічних, ендокринних та ін.) як причини рецидивних набряків.

Різні форми САН мають деякі спільні із САН клінічні ознаки і, імовірно, варіанти терапії. Відомо також кілька типів брадикінін-опосередкованого набутого АН, основні з них це набутий дефіцит С1-INH з низьким рівнем С1-інгібітора (НАН-С1-INH) і зумовлений інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту АН (іАПФ-АН) (табл. 1). Ці типи АН мають деякі спільні із САН клінічні особливості й варіанти лікування.

Патофізіологія САН

Патофізіологія САН-1 і САН-2

САН-1/2 – рідкісний автосомно домінуючий стан, який уражає приблизно 1 людину на 50 тис осіб. САН-1/2 пов'язаний із мутацією гена SERPING1, який кодує С1-INH49. Натепер відомо понад 700 видів мутацій гена SERPING1, асоційованих зі САН-1/250. У приблизно 20–25% пацієнтів за захворювання відповідає первинна мутація *de novo* SERPING1.

С1-INH – інгібітор серинової протеази (SERPIN) і основний інгібітор декількох протеаз комплексу (C1r, C1s і серинова протеаза, асоційована з лектином, що зв'язує манозу (MASP), 1 і 2) і протеаз контактних систем (калікреїн плазми і коагулюючий FXIIa), а також відносно другорядний інгібітор фібрінолітичної протеази плазміну.

Основним медіатором набряку при САН-1/2 є брадикінін – низькомолекулярний нанопептид, який генерується, коли

Таблиця 1. Класифікація АН

АН, спричинений брадикініном				АН, спричинений медіаторами мастоцитів		Медіатор невідомий
С1-INH дефіцит/ дисфункція		С1-INH норма		IgE-опосередкований	Не-IgE-опосередкований	Медіатор невідомий
САН	НАН	САН	НАН			
САН-1 САН-2	НАН-С1-INH	САН-пС1-INH (САН-FXII, САН-PLG, САН-KNG1, САН-HS3ST6, САН-ANGPT1*, САН-MYOF*, САН-UNK)	іАПФ-АН, АН, індукований іншими препаратами*	АН з анафілаксією, АН з/без уртикарій (кропив'янка)	АН з/без уртикарій (кропив'янка)	Ідіопатичний АН
<p>Примітки. САН-1 – САН унаслідок дефіциту С1-INH; САН-2 – САН унаслідок дисфункції С1-INH; НАН – набутий АН унаслідок дефіциту С1-інгібітора; САН-пС1-INH – САН із нормальним рівнем С1-INH, зумовлені мутаціями FXII (фактор XII), ANGPT1 (ангіопоетин-1), PLG (плазміноген), KNG1 (кініноген), MYOF (міоферлін) і HS3ST6 (гепарансульфат-глюкозамін-3-О-сульфотрансфераза 6) або невідому (UNK). *САН-ANGPT1 і САН-MYOF зумовлені мутаціями, які зачіпають ендотелій судин, і роль брадикініну як медіатора симптомів АН, очевидно, є непрямим або умовним; * – інші препарати (блокатори рецепторів ангіотензину II, гліпттини, інгібітори непериліну або активатори тканинного плазміногену) потенційно здатні індукувати брадикініноопосередкований АН.</p>						

Продовження на стор. 4.

Клінічна настанова, заснована на доказах «Спадковий ангіоневротичний набряк»

Продовження. Початок на стор. 3.

активний калікреїн плазми розщеплює високомолекулярний кініноген (HMWK). Брадикінін швидко метаболізується ендогенними металопротеазами, серед яких АПФ. Калікреїн плазми активується зі свого неактивного проензиму прекалікреїну фактором протеази XII (FXII), який може легко активуватися під час контакту з негативно зарядженими поверхнями. І калікреїн плазми, і FXII інгібуються C1-INH. Підвищена судинна проникність, спровокована вивільненням брадикініну при АН, медіюється через рецептор брадикініну B2.

Патофізіологія САH-пC1-INH

САH-пC1-INH – група дуже рідкісних захворювань, клінічні прояви яких дуже схожі на САH-1/2. На сучасному етапі визнано 6 типів САH-пC1-INH на основі ключових мутацій: FXII, ANGPT1, PLG, KNG1, MIOF і HS3ST6. Однак у більшості пацієнтів із САH-пC1-INH не можна визначити мутацію гена, а патогенез ще потрібно детально охарактеризувати. Існують клінічні докази, що брадикінін може відігравати суттєву роль при певних типах САH-пC1-INH, особливо в пацієнтів із мутацією FXII і PLG, тоді як САH-ANGPT1 і САH-MIOF зумовлені мутаціями, які зачіпають ендотелій судин. Хоча САH-пC1-INH має певні спільні з САH-1/2 клінічні ознаки і, можливо, варіанти лікування, ці рекомендації зосереджені на САH-1/2.

Діагностика

САH-1/2 потрібно запідозрити, якщо в пацієнта в анамнезі наявний рецидивний набряк шкіри (кінцівок, обличчя, геніталій), органів ШКТ (болючі спазми в животі і/або набряк гортані). Ця підозра отримує додаткове підґрунтя, коли пацієнти повідомляють про будь-який фактор або про наявність таких факторів:

- обтяжений сімейний анамнез (хоча у 25% пацієнтів його може не бути);
- перші епізоди симптомів у дитячому/підлітковому віці;
- рецидивний абдомінальний біль;
- випадок набряку ВДШ;
- відсутність реакції на антигістамінні лікарські засоби (ЛЗ), кортикостероїди або епінефрин;
- наявність продромальних ознак або симптомів перед набряком і/або
- відсутність уртикаріїв.

Підозра на САH-1/2 має бути основою для запиту на лабораторні дослідження з метою підтвердження діагнозу. Визначення функції C1-INH, білка C1-INH і C4 у сироватці/плазмі крові використовують для діагностики САH-1/2 (Рекомендація 1; рис. 1). При проведенні цих трьох тестів діагностична точність виявлення САH-1/2 є вищою порівняно з використанням одного з них. Ця настанова визнає, що доступність і якість тестів на функцію C1-INH, білок C1-INH і C4 відрізняються в усьому світі, що змушує лікарів у деяких країнах адаптувати свій власний діагностичний підхід (наприклад, чутливість тесту C4 може збільшуватися в разі взятті крові під

час нападу, але без підвищення специфічності). У країнах, де рекомендовані діагностичні тести недоступні, ці рекомендації треба використовувати, щоб закликати органи охорони здоров'я фінансувати відповідні діагностичні тести для зниження смертності і захворюваності, пов'язаної із САH.

У разі САH-1, який охоплює майже 85% пацієнтів із САH, концентрація і функція C1-INH є низькими (<50% від норми) (табл. 2). При САH-2 концентрація C1-INH є нормальною або підвищеною, тоді як функція C1-INH знижена (<50% норми). Рівень C4 у пацієнтів із САH-1/2 зазвичай низький, але його чутливість і клінічна специфічність як маркера САH є обмеженими. Саме тому його визначення з метою лише діагностичного скринінгу САH-1/2 не рекомендовано.

Рівень C3-компонента комплементу при САH зазвичай нормальний, відповідно, його визначення недоцільне. Секвенування гена SERPING1 може бути доцільним при обстеженні деяких пацієнтів із САH-1/2 (у тому числі при пренатальній діагностиці), проте біохімічний аналіз на C1-INH ефективний і не такий дорогий, ніж генетичне тестування. Секвенування ДНК може пропустити мутації, які призводять до утворення прихованих ділянок сплайсингу. Проведення генетичного тестування може бути доцільним у конкретних випадках, наприклад при мозаїчних формах, для того щоб провести коректну генетичну консультацію.

Рекомендація 1

Рекомендовано проведення аналізу крові на функцію C1-INH, рівні білка C1-INH і C4 в усіх пацієнтів із підозрою на САH-1/2

Згода 92%, рівень доказовості (РД) D

- **Коментар робочої групи:** На момент розробки цієї клінічної настанови в Україні визначення концентрації і функції інгібітора C1-INH доступне лише в комерційних лабораторіях. Але з метою підвищення точності діагностики бажаним є використання саме комплексного підходу з визначенням всіх трьох показників.

Таблиця 2. Типовий діагностичний лабораторний профіль у пацієнтів з САH-1/2

	Функція C1-INH	Рівень білка C1-INH	Рівень білка C4
САH-1	↓	↓	↓
САH-2	↓	Н/↑	↓

Примітка. Н – норма. Найпростішим параметром є оцінка функції C1-INH, яка є низькою в разі САH-1 і 2. Для повсякденних діагностичних цілей доступні три комерційні набори тестів. Зчитування відбувається через хромогенні субстрати або утворення комплексів C1-INH-C1s. Для видимої функції C1-INH зчитування має значення. Тільки кваліфіковані лабораторії можуть дати правильну інтерпретацію результатів. У разі САH-1 концентрація інгібіторного білка низька (<50% нормального середнього), тоді як у випадку САH-2 його концентрація нормальна або підвищена.

Результати досліджень, які вказують на САH-1/2, мають бути підтверджені повторно, в ідеалі – у сертифікованій лабораторії (Рекомендація 2). Те саме стосується і суперечливих результатів дослідження. САH призводить до численних довічних наслідків для пацієнтів і їхніх родин, саме тому діагноз має бути підтверджений (рис. 1). Тести на C1-INH у багатьох лабораторіях проводять нечасто, що створює ризик хибнопозитивних і хибнонегативних результатів, який зменшується повторним тестуванням. Надійніші тести перебувають зараз на стадії розробки. Рекомендація стосовно повторного визначення функції C1-INH, умісту білка C1-INH і C4 стосується лише початкового діагнозу САH.

Важливо зауважити, що проведення повторного тестування в пацієнтів із позитивними результатами – це не причина відкладати призначення терапії.

Рекомендація 2

Рекомендовано проведення повторного тестування на визначення функції C1-INH, рівнів білка C1-INH і C4 пацієнтам із попередньо позитивними результатами для підтвердження діагнозу САH-1/2.

Згода 87%, РД D

- **Коментар робочої групи:** Для верифікації діагнозу САH-1/2 варто отримати два результати, що вказують на знижену концентрацію або функцію C1-INH. Після встановлення остаточного діагнозу САH-1/2 моніторинг лабораторних показників протягом життя не показаний.

Диференційна діагностика

Диференційна діагностика САH-1/2 охоплює інші форми САH, наприклад НАH-C1-INH, іАПФ-АН, АН, опосередкований медіаторами мастоцитів (у пацієнтів із хронічною спонтанною кропив'яшкою (ХСК) без папул, алергічний АН), а також ідіопатичний АН (табл. 2). Через те що патофізіологія і лікування різних форм САH відрізняються від САH-1/2, важливо встановити правильний діагноз. Сьогодні САH-пC1-INH можна діагностувати лише за допомогою генетичного аналізу. Так, сучасні рекомендації регламентують пацієнтам із нормальним рівнем і функцією C1-INH проводити генетичне тестування (Рекомендація 3), яке охоплює САH-FXII, САH-ANGPT1, САH-PLG, САH-KNG1, САH-MIOF та САH-HS3ST6. Додаткові мутації, імовірно, будуть виявлені в майбутньому, і їх потрібно внести до генетичної діагностики САH. Ця настанова спрямована на те, щоб рекомендовані діагностичні процедури, наприклад генетичне тестування, використовували там, де вони доступні, і щоб інші варіанти були розглянуті там, де рекомендовані процедури недоступні. Сімейний анамнез є важливим інструментом для ідентифікації пацієнтів зі САH-пC1-INH.

Рекомендація 3

Рекомендовано пацієнтів із підозрою на САH і нормальним рівнем і функцією C1-INH досліджувати на наявність відомих мутацій, що лежать в основі САH-пC1-INH.

Згода 91%, РД D

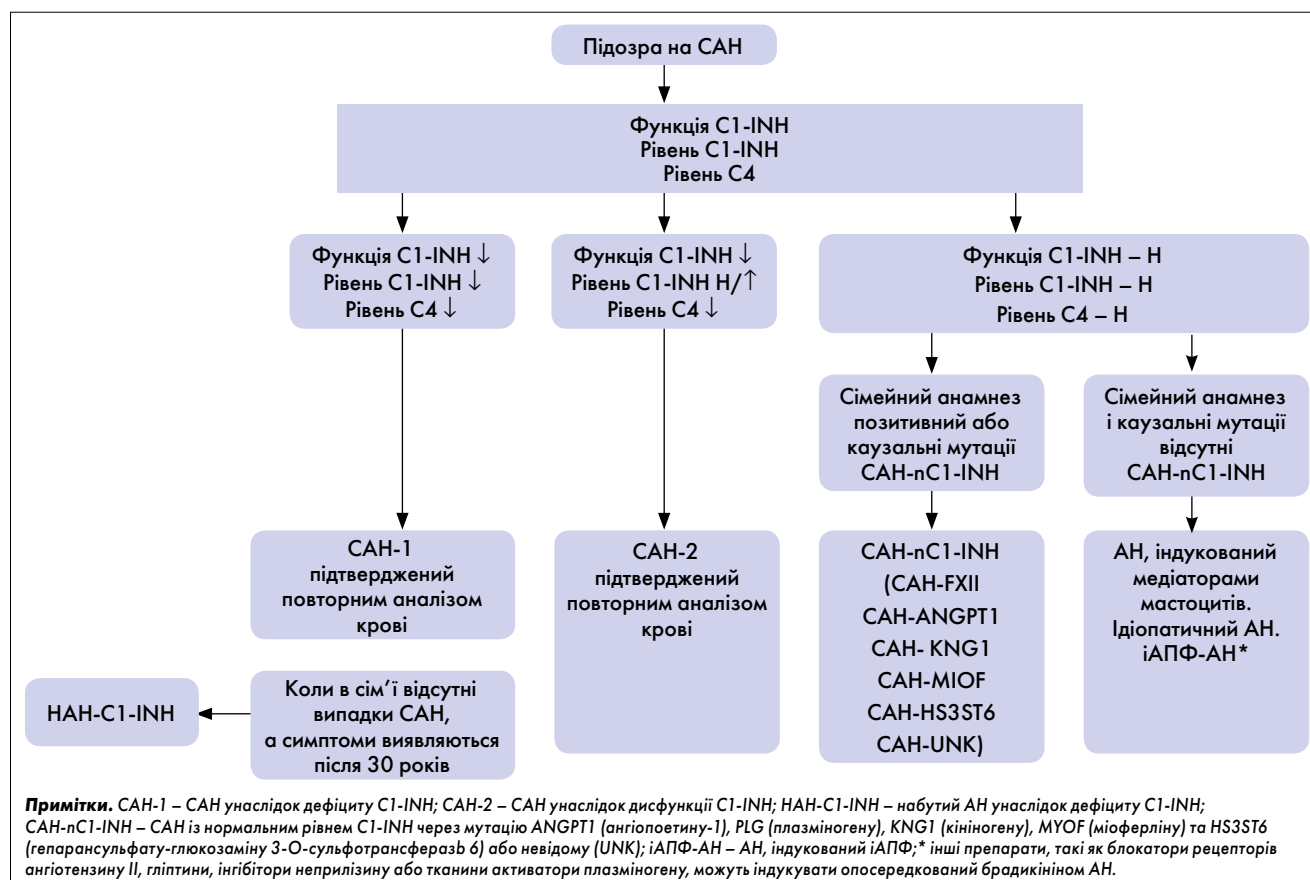
- **Коментар робочої групи:** Генетичне тестування на наявність відомих мутацій, що лежать в основі САH-пC1-INH, в Україні доступне лише на базі комерційних лабораторій із необхідністю направлення зразків крові для дослідження за кордон.

НАH-C1-INH, тобто рецидивний АН унаслідок набутого дефіциту C1-INH, спостерігають рідше, ніж САH-1/2. Симптоми при НАH-C1-INH нагадують симптоми при САH-1/2, а базовий діагностичний лабораторний профіль (функція C1-INH, білок C1-INH, C4) не відрізняється від САH-1. Відмінності полягають у появі перших проявів у пізнішому віці, первинних захворюваннях, таких як лімфома або доброякісна моноклональна гаммапатія (MGUS), нерегулярних конституціональних симптомах (В-симптоми) і часто зниженому рівні C1q.

Визначення рівня C1q слід проводити під час обстеження пацієнтів на НАH-C1-INH, особливо це стосується осіб, які мають новий епізод АН після 30 років і обтяжену спадковість. При САH рівень C1q практично завжди лишається нормальним, тоді як при НАH-C1-INH у 75% пацієнтів він знижений. Рівень C1q при НАH-C1-INH може бути нормальним, зокрема в пацієнтів, які приймають анаболічні андрогени. Багато пацієнтів із НАH-C1-INH мають аутоімунні антитіла, які дезактивують C1-INH.

Пацієнти зі встановленим іАПФ-АН мають бути обстежені на наявність САH-1/2, оскільки розвиток епізодів АН після початку лікування іАПФ може вказувати на наявність раніше безсимптомного САH.

Рецидивний АН, опосередкований мастоцитами, часто асоціюється з інтенсивним свербіжем і висипаннями



Примітки. САH-1 – САH унаслідок дефіциту C1-INH; САH-2 – САH унаслідок дисфункції C1-INH; НАH-C1-INH – набутий АН унаслідок дефіциту C1-INH; САH-пC1-INH – САH із нормальним рівнем C1-INH через мутацію ANGPT1 (ангіопоетину-1), PLG (плазміногену), KNG1 (кініногену), MIOF (міоферліну) та HS3ST6 (гепарансульфату-глюкозаміну 3-О-сульфотрансфераз б) або невідому (UNK); іАПФ-АН – АН, індукований іАПФ; * інші препарати, такі як блокатори рецепторів ангіотензину II, гліптини, інгібітори неперилізіну або тканини активатори плазміногену, можуть індукувати опосередкований брадикініном АН.

Рис. 1. Діагностичне обстеження пацієнтів із підозрою на САH

в пацієнтів із ХСК. У деяких пацієнтів ХСК не розвивається, і клінічно у них наявний лише АН. Важливо також зазначити, що ХСК є поширеним явищем і може спостерігатись і в пацієнтів із САН.

Таким чином, поява уртикарій не обов'язково виключає діагноз САН, і навпаки, відсутність уртикарій не виключає АН, опосередкований мастоцитами.

Неседативні антигістамінні препарати (АГП) у стандартних / вищих за стандартні дозах, окремо або в комбінації з омалізумабом або імуномодуляторами, такими як циклоспорин, можуть запобігти розвитку АН в пацієнтів із ХСК. Оскільки АН, опосередкований опасистими клітинами, є набагато поширенішим, ніж САН-1/2, терапія за потреби АГП та, якщо необхідно, адреналіном і кортикостероїдами показана, коли діагноз ще не встановлено, а анамнез, здається, не відповідає САН.

Лікування епізодів САН «на вимогу»

Ураження ВДШ при САН може призвести до асфіксії. Абдомінальні напади супроводжуються інтенсивним больовим синдромом, і їх перебіг є тяжким. Периферичні набряки, наприклад ті, що зачіпають кисті чи ступні, призводять до порушення функції. Усі ці наслідки епізодів САН можна звести до мінімуму за допомогою лікування «на вимогу» (Рекомендація 4).

Рекомендація 4

Рекомендовано при всіх епізодах АН розглядати лікування «на вимогу»

Згода 98%, РД D

■ **Коментар робочої групи:** Під лікуванням «на вимогу» треба розуміти лікування будь-якого нападу АН, що розвивається. При ураженні або ризику ураження ВДШ лікування «на вимогу» є обов'язковим (Рекомендація 5).

Рекомендація 5

Рекомендовано лікувати будь-який епізод АН, який зачіпає або потенційно вражає ВДШ

Згода 100%, РД D

Рання терапія епізодів САН концентратом С1-ІНН, екаллантідом або ікатібантом забезпечує кращу відповідь на лікування, ніж більш пізня терапія. Відповідно, рекомендовано лікувати епізоди САН якомога раніше (Рекомендація 6).

Рекомендація 6

Рекомендовано епізоди САН лікувати якомога раніше

Згода 100%, РД B

■ **Коментар робочої групи:** Для самостійного введення препаратів С1-ІНН пацієнтам бажано пройти спеціальне навчання.

Раннє втручання асоціюється з коротшим періодом згладжування симптомів і коротшою загальною тривалістю епізодів незалежно від тяжкості епізоду. Оскільки рання терапія застосовується самостійно, усім пацієнтам із САН-1/2 потрібно проводити навчання домашньому лікуванню і самостійному застосуванню терапії. У багатьох пацієнтів значній кількості нападів передують продромальні симптоми, а в деяких осіб це може бути можливість лікування до нападу. Специфіка продромів досі невідома, і це може призвести до надмірного використання терапії «на вимогу». Усі концентрати С1-ІНН та ікатібант ліцензовані для самостійного використання, хоча прийняті інструкції до застосування відрізняються в різних частинах світу.

Препаратами першої лінії для лікування нападів САН-1/2 є ікатібант, екаллантід і внутрішньовенний С1-ІНН (Рекомендація 7). Якщо препарати першої лінії недоступні, препаратом другої лінії є об'єднана плазма, оброблена методом «розчинник-детергент» (solvent detergent-treated plasma – SDP). Якщо SDP недоступна, тоді епізоди потрібно лікувати свіжозамороженою плазмою, якщо в наявності є безпечна партія. Ми не рекомендуємо використовувати антифібринолітики (наприклад, транексамову кислоту) чи андрогени (наприклад, даназол) для лікування епізодів САН «на вимогу», оскільки ці препарати є неефективними або малоефективними.

Терапія «на вимогу» концентратом С1-ІНН

Терапія плазмовим або рекомбінантним концентратом С1-ІНН заміняє дефіцитний/дисфункціональний білок у пацієнтів із САН-1/2. Екзогенний концентрат С1-ІНН діє на ті самі мішені, що й ендогенний С1-ІНН. Терапія призводить до підвищення рівня С1-ІНН у плазмі крові і забезпечує кращу регуляцію всіх каскадних систем, що беруть участь у виробництві брадикініну під час епізодів хвороби. Одна одиниця концентрату С1-ІНН відповідає середній кількості С1-ІНН, яка міститься в 1 мл нормальної плазми. Для лікування «на вимогу» ефективним є лише внутрішньовенне введення С1-ІНН.

Концентрат С1-ІНН (pdC1-ІНН) отримують із плазми шляхом сепарації С1-ІНН із криозбідненої плазми людини методом адсорбції і преципітації, очищення, пастеризації і вірусної фільтрації. Нині є два концентрати pdC1-ІНН для лікування САН-1/2 «на вимогу» – Behring (CSL Behring) і Cinryze (Takeda). Прийняті інструкції до застосування відрізняються в різних частинах світу. Середній період напіврозпаду плазми для pdC1-ІНН довший за 30 годин. Дані літератури підтверджують безпеку і переносимість усіх наявних pdC1-ІНН, тоді як дані про розвиток побічних реакцій нечисленні. Ризик алергічної реакції дуже незначний. Застосування pdC1-ІНН не асоціюється з передачею гепатиту В чи С, а також вірусів імунодефіциту людини.

Рекомбінантний С1-ІНН Ruconest (Pharming) – єдиний наявний рекомбінантний С1-ІНН людини (rhC1ІНН). Спосіб дії, ідентичний до такої pdC1-ІНН. RhC1ІНН, показаний для лікування «на вимогу» всіх типів САН у дорослих і дітей (≥2 роки). Його отримують із молока трансгенних кроликів за допомогою 3-етапної процедури очищення: катіонообмінної хроматографії, аніонообмінної хроматографії та афінної хроматографії. Схоже, що диференціальне глікозилювання Ruconest відносно білка людини зменшує період напіввиведення з плазми приблизно до 3 годин. Дані про безпеку контрольованих і неконтрольованих досліджень rhC1-ІНН підтверджують сприятливий профіль безпеки. Передача вірусів людині не спричиняє занепокоєння.

Терапія «на вимогу» інгібітором калікреїну екаллантідом

Інгібітор калікреїну екаллантід (Kalbitor, Takeda) ліцензований тільки в США для лікування «на вимогу» всіх типів епізодів САН-1/2 у пацієнтів віком ≥12 років. Пригнічення активності калікреїну інгібує розщеплення високомолекулярного кініногену до брадикініну, а також наступну активацію FXIIa, пригнічуючи механізм позитивного зворотного зв'язку, що призводить до додаткового вироблення калікреїну. Екаллантід – рекомбінантний білок, який складається з 60 амінокислот, виробляється шляхом експресії у дріжджах *Pichia pastoris* і має період напіввиведення з плазми 2 години. Ключовою проблемою безпеки екаллантиду є той факт, що препарат здатен спричинювати серйозні реакції гіперчутливості, у тому числі анафілаксію, яку було зафіксовано в 3-4% пацієнтів. Саме тому терапію цим препаратом рекомендовано здійснювати під суворим наглядом лікаря, з наявністю відповідних засобів для лікування анафілаксії.

Терапія «на вимогу» антагоністом рецептора брадикініну

Терапія «на вимогу» антагоністом рецептора брадикініну В2 ікатібантом. Брадикінін зв'язується з рецептором брадикініну В2 і стимулює його, тим самим опосередковує вазодилатацію і підвищену проникність капілярів. Ікатібант (Firazyr, Takeda), синтетичний пептид, який містить 10 амінокислот, являє собою специфічний селективний конкурентний антагоніст рецептора брадикініну В2, який запобігає зв'язуванню брадикініну з його рецептором. Ікатібант показаний для самостійного застосування при лікуванні «на вимогу» при всіх типах САН у дорослих і дітей. Період напіввиведення ікатібанту з плазми становить 1-2 години. Більшість нападів САН усувається за допомогою однієї ін'єкції препарату. Безпека і переносимість ікатібанту хороші, хоча інколи розвивається перехідна реакція в місці ін'єкції (еритема, папула, свербіж і відчуття печіння). Повідомлень про алергічні реакції не надходило.

Рекомендація 7

Рекомендовано лікувати епізоди САН-С1-ІНН екаллантідом або ікатібантом

Згода 96%, РД А

■ **Коментар робочої групи:** Станом на 01.10.2022 ЛЗ за міжнародними непатентованими назвами екаллантід та ікатібант в Україні не зареєстровані.

Клінічний перебіг епізодів САН є непрогнозованим. Наявні дані свідчать, що АН гортані може призвести до смерті пацієнта, тому при менеджменті пацієнтів цієї групи необхідно бути вкрай обережними. Сучасні рекомендації регламентують розглядати набряк гортані в разі САН як невідкладний стан. Кардинально важливим є швидке лікування САН за допомогою невідкладної медикаментозної терапії; крім того, потрібно підготуватися до невідкладних процедур, у тому числі до відновлення прохідності ВДШ, якщо розвиватиметься дихальна недостатність. У разі прогресувального набряку ВДШ рекомендовано розглядати інтубацію або хірургічне втручання ще на ранньому етапі медичної допомоги (Рекомендація 8).

Рекомендація 8

Рекомендовано при прогресувальному набряку ВДШ на ранньому етапі розглядати інтубацію або хірургічне втручання

Згода 100%, РД D

Забезпечення пацієнтів із САН лікарськими засобами «на вимогу»

САН є непередбачуваним, і будь-яка атака може супроводжуватися наступною короткою послідовністю. Рекомендовано, щоб усі пацієнти із САН мали змогу отримувати ЛЗ в кількості, достатній для лікування принаймні двох нападів (Рекомендація 9). Також важливо враховувати, що пацієнти з частими епізодами САН потребують більшої кількості ЛЗ.

Рекомендація 9

Рекомендовано всім пацієнтам мати ЛЗ в кількості, достатній для лікування принаймні двох нападів САН, а також завжди мати ліки при собі

Згода 100%, РД D

Короткострокові профілактичні заходи

Лікування пацієнтів із САН, спрямоване на мінімізацію ризику розвитку нападів, індукованих певними ситуаціями, називається короткостроковою профілактикою, яку іноді також називають ситуативною.

Відомо, що хірургічні, стоматологічні та інші втручання, пов'язані з механічним впливом на верхні відділи ШКТ і ВДШ (наприклад, ендотрахеальна інтубація, бронхоскопія чи езофагогастроуденоскопія), можуть спровокувати розвиток АН поблизу ділянки втручання. АН, пов'язаний із такими процедурами, зазвичай розвивається протягом перших 48 годин. Так, після екстракції зуба в більш ніж третини пацієнтів без проведення передпроцедурної профілактики може розвинути локальний АН, 50% набряків настають у перші 10 год, а 75% – у перші 24 години. Передпроцедурна профілактика зменшує ризик розвитку АН після згаданих вище втручань. Тому ми рекомендуємо застосування короткострокових профілактичних заходів перед будь-якими втручаннями або подіями, які асоціюються з підвищеним ризиком розвитку АН (Рекомендація 10).

Рекомендація 10

Рекомендовано розглянути короткострокову профілактику перед медичними, хірургічними або стоматологічними процедурами, а також іншими подіями, які можуть спричинити АН

Згода 94%, РД С

Рекомендовано використовувати pdC1-ІНН як препарат першої лінії для короткострокової профілактики (Рекомендація 11), хоча доказів стосовно його ефективності недостатньо. Звіти про випадки та серії свідчать про те, що АН може виникнути навіть після відносно незначних процедур, незважаючи на профілактику. Проте кілька звітів документують зниження частоти АН як у дорослих, так і в дітей у разі внутрішньовенного введення pdC1-ІНН з метою передпроцедурної профілактики, і відповідь, здається, залежить від дози. Тому передпроцедурна профілактика за допомогою внутрішньовенного концентрату pdC1-ІНН рекомендована для всіх медичних, хірургічних і стоматологічних процедур, пов'язаних із будь-яким механічним впливом на верхні відділи травного тракту. Внутрішньовенний концентрат pdC1-ІНН слід використовувати для передпроцедурної профілактики якомога ближче до початку процедури. Інструкції з використання препарату можуть відрізнятися в різних країнах. Більшість фахівців застосовують pdC1-ІНН у дозі 1000 Од або 20 Од/кг.

Деякі нещодавні дані свідчать про переваги короткострокової профілактики rhC1-ІНН, оскільки вона знижує частоту нападів САН після процедури порівняно з контрольними процедурами без профілактики. Це можна розглянути, якщо внутрішньовенний pdC1-ІНН недоступний.

Рекомендація 11

Рекомендовано використовувати pdC1-ІНН як препарат першої лінії для короткострокової профілактики

Згода 91%, РД С

Свіжозаморожена плазма може застосовуватися для короткострокової профілактики, але вона не настільки безпечна, як концентрат pdC1-ІНН, і є засобом другої лінії через більший ризик передачі гемоконтактних захворювань і алосенсибілізації. Атенуовані андрогени (наприклад, даназол) в минулому рекомендувалися для передпроцедурної профілактики як альтернативний препарат концентратам pdC1-ІНН170, проте на сучасному етапі pdC1-ІНН є препаратами вибору. Часті короткі курси атенуованих андрогенів можуть призвести до розвитку побічних ефектів, асоційованих із тривалим застосуванням. Для планової передпроцедурної профілактики андрогени застосовують протягом 5 днів до і 2-3 дні після втручання.

Продовження на стор. 6.

Клінічна настанова, заснована на доказах «Спадковий ангіоневротичний набряк»

Продовження. Початок на стор. 3.

Раніше для передпроцедурної профілактики застосовували транексамову кислоту, але більшість експертів робочої групи її не рекомендують. Навіть за умови застосування всіх можливих передпроцедурних профілактичних заходів «проривні» напади все одно можуть наставати, тому пацієнти мають перебувати під спостереженням, а лікування «на вимогу» має бути доступним.

Можливо, у пацієнтів із повною відповіддю на ефективну довгострокову профілактику, наприклад підшкірне введення C1-INH, ланаделумабу або беротралстату, короткострокову профілактику слід проводити інакше. Наразі не можна дати жодних рекомендацій щодо цього, оскільки бракує даних. Ми заохочуємо дослідження та звіти про необхідність короткострокової профілактики в пацієнтів, які проходять довгострокову профілактику.

На додаток до медичних втручань у пацієнтів може розвинути специфічний АН, асоційований із певними життєвими ситуаціями, наприклад розвиток набряку можуть спровокувати емоційні стреси. На сьогодні відсутні контрольовані клінічні дослідження, ретроспективні огляди й опитування стосовно специфічного АН.

Як би там не було, подібний підхід до короткострокової профілактики має розглядатися в разі, коли пацієнт потрапляє в ситуації (тригери), здатні підвищити в нього ризик розвитку АН (Рекомендація 12).

Рекомендація 12

Пропонуємо розглянути питання щодо доцільності короткострокової профілактики перед тим, як пацієнт стикнеться зі специфічними ситуаціями, що здатні спровокувати розвиток АН

Згода 90%, РД D

Довгострокова профілактика (ЛТР)

Ключова мета довгострокової профілактики при САН полягає в досягненні повного контролю захворювання і нормалізації якості життя пацієнтів (Рекомендація 13). Наразі цього можна досягти лише за допомогою довгострокової профілактичного лікування, яке також називають довгостроковою профілактикою (long term prophylaxis – ЛТР). Вона полягає в регулярному застосуванні ЛЗ, що зменшують тягар захворювання, запобігаючи розвитку епізодів АН.

Рекомендація 13

Рекомендовано, щоб метою лікування було досягнення повного контролю захворювання і нормалізації якості життя пацієнтів

Згода 100%, РД D

Повний контроль над хворобою для пацієнтів із САН означає відсутність нападів. За останні роки з'явилися кілька нових ЛТР-методів лікування, які значно зменшують частоту нападів, і багато пацієнтів досягають повної відповіді. Окрім досягнення повного контролю захворювання лікування ЛТР має бути спрямоване на нормалізацію життя пацієнта. Вплив САН на якість життя, пов'язану зі здоров'ям, добре задокументований, як і зменшення погіршення якості життя за допомогою сучасних варіантів лікування. Наявність сучасних профілактичних методів лікування, персоналізованого лікування захворювання та інструментів для вимірювання його результату означає, що повний контроль САН зараз є реальною можливістю для багатьох пацієнтів.

ЛТР має підбиратися індивідуально і розглядатися для всіх пацієнтів із САН-1/2 з урахуванням активності захворювання, якості життя пацієнта, доступності медичної допомоги, а також неможливості досягти адекватного контролю захворювання за належної терапії («на вимогу»). Саме тому ми рекомендуємо оцінювати пацієнтів із САН щодо ЛТР під час кожного огляду, визначати активність захворювання, навантаження, контроль, а також переваги для пацієнта (Рекомендація 14).

Рекомендація 14

Рекомендовано всім пацієнтам під час кожного огляду проводити оцінку на предмет ЛТР з урахуванням активності захворювання, навантаження і контролю, а також побажань пацієнта

Згода 96%, РД D

Оскільки всі ці фактори можуть із часом змінюватися, усіх пацієнтів слід оцінювати на предмет ЛТР під час кожного огляду, мінімум раз на рік. Метою ЛТР є досягнення повного контролю захворювання зі спробою мінімізувати

навантаження і побічні ефекти. Успішна ЛТР потребує високої прихильності, тому потрібно брати до уваги побажання пацієнта. Це потребує відповідного та всебічного спілкування лікаря з пацієнтом і виділення для цього часу.

Пацієнтів, що отримують ЛТР, потрібно регулярно оглядати на предмет ефективності й безпеки лікування, а дозування і/або інтервал терапії має коригуватися відповідно до клінічної реакції. Набряк ВДШ та інші епізоди можуть наставати, незважаючи на проведення ЛТР. Тому в усіх пацієнтів, які отримують ЛТР, мають також бути препарати для лікування «на вимогу» (концентрат C1-INH, екалантід або ікатібант) згідно з Рекомендацією 7.

ЛТР із застосуванням C1INH, отриманого з плазми

Отриманий із плазми C1-INH сьогодні є препаратом першої лінії для ЛТР, рекомендований для запобігання розвитку епізодів САН (Рекомендація 15). Прийняті інструкції до застосування відрізняються в різних частинах світу. Введення доз треба здійснювати двічі на тиждень на основі періоду напіврозпаду рdC1INH. Дозування і/або частота можуть потребувати корекції для досягнення оптимальної ефективності.

Недавні дослідження показують, що підшкірне введення рdC1-INH двічі на тиждень у дозі 60 Од на 1 кг маси тіла забезпечило дуже хороші дозозалежні профілактичні ефекти щодо виникнення нападів САН. Підшкірний шлях введення може бути зручнішим, а також підтримувати покращену рівноважну концентрацію C1-INH у плазмі крові порівняно з ЛТР із внутрішньовенним введенням C1-INH, що дає можливість краще контролювати симптоми.

Рекомендація 15

Рекомендовано використовувати рdC1-INH як препарат першої лінії для ЛТР

Згода 87%, РД A

■ **Коментар робочої групи:** В Україні вакцинація проти гепатиту В внесена до Національного календаря щеплень. Вакцинацію проти гепатиту А пропонуємо розглядати як «рекомендовану» згідно з Національним календарем щеплень.

Загалом потрібно розглянути можливість відповідної вакцинації проти гепатиту А і В для пацієнтів, які регулярно/повторно вводять препарати, отримані з плазми крові людини, зокрема C1-INH. Було показано, що рутинна профілактика за допомогою рdC1-INH є безпечною й ефективною, вона поліпшує якість життя пацієнтів із відносно частими нападами САН порівняно з гострим лікуванням окремих нападів САН.

Тромбоемболічні явища внаслідок застосування концентрату C1-INH при САН трапляються рідко, і пацієнти, в яких виникають такі явища, часто мають основні фактори ризику тромбоемболії (наприклад, імплантовані центральні венозні катетери). Немає відомих взаємодій з іншими ЛЗ. Тахіфілаксія здається рідкісною: лише одне повідомлення про збільшення доз, необхідних для запобігання розвитку нападів, коли концентрат C1-INH регулярно використовувється для профілактики.

ЛТР із застосуванням ланаделумабу

Ланаделумаб – моноклональне антитіло, інгібітор тканинного калікреїну, рекомендований для підшкірних ін'єкцій. Ланаделумаб визнаний одним із кращих препаратів для ЛТР, показаний для профілактики епізодів САН через його високу ефективність (Рекомендація 16). Рекомендована доза ланаделумабу зазвичай становить по 300 мг кожні 2 тиж, однак можна розглядати і 4-тижневий інтервал у разі, коли стан пацієнта добре контролюється (наприклад, відсутні епізоди набряків).

Рекомендація 16

Рекомендовано використовувати ланаделумаб як препарат першої лінії для ЛТР 29

Згода 89%, РД A

■ **Коментар робочої групи:** Станом на 01.10.2022 ЛЗ за міжнародною непатентованою назвою ланаделумаб в Україні не зареєстровано.

ЛТР із застосуванням беротралстату

Беротралстат – інгібітор калікреїну, механізм дії якого полягає у зв'язуванні з калікреїном і пригніченні його протеолітичної активності. Беротралстат визнаний одним

із кращих препаратів для ЛТР, що запобігає розвитку епізодів САН, а також є пероральним препаратом (Рекомендація 17). Зазвичай беротралстат призначають у дозі 150 мг перорально під час їди, з можливим титруванням дози до 110 мг за наявності печінкової недостатності, застосування Р-глікопротеїну або інгібіторів ВСРР (білок резистентності раку молочної залози; міжлікарська взаємодія) або якщо пацієнти відчувають симптоми з боку ШКТ (наприклад, абдомінальний біль, блювання, діарея) при дозі 150 мг. Беротралстат виглядає безпечним, причому найпоширенішими побічними ефектами є шлунково-кишкові реакції, як-от біль у животі, блювання та діарея, які частіше спостерігали в пацієнтів, які отримували 150 мг проти 110 мг або плацебо. Ці реакції зазвичай виникали одразу після початку лікування беротралстатом, з часом ставали рідшими і, як правило, зникали самостійно.

Рекомендація 17

Рекомендовано використовувати беротралстат як препарат першої лінії для ЛТР

Згода 81%, РД A

■ **Коментар робочої групи:** Станом на 01.10.2022 ЛЗ за міжнародною непатентованою назвою беротралстат в Україні не зареєстровано.

Загалом рекомендації регламентують застосування будь-якого з трьох перелічених препаратів першої лінії (рdC1-INH, ланаделумаб або беротралстат) для тривалого профілактичного лікування пацієнтів із САН-1/2. Якщо доступними є всі три препарати першої лінії, вибір має здійснюватися шляхом спільного прийняття рішення лікар-пацієнт.

Ця настанова заохочує дослідження, які порівнюють ефективність і безпеку препаратів першої лінії ЛТР та ідентифікують предиктори відповіді на лікування. Наразі недостатньо доказів, щоб рекомендувати один із цих трьох варіантів лікування як такий, що має перевагу над іншими. Якщо жоден із трьох рекомендованих препаратів першого ряду ЛТР недоступний, зусилля мають бути спрямовані на те, щоб це змінити.

Альтернативні варіанти ЛТР, за відсутності всіх трьох препаратів першого ряду ЛТР, передбачають використання внутрішньовенного рекомбінантного C1-INH не за призначенням.

Важливо, що лікування ЛТР першої лінії потрібно розпочинати відповідно до схвалення*. Для ланаделумабу та, певною мірою, для C1-INH адаптація дози і/або інтервалу лікування після досягнення повної відповіді може зменшити навантаження на лікування. Зміни дози або інтервалів лікування мають ґрунтуватися на даних, отриманих за допомогою оцінки результатів, про які повідомляють пацієнти. Поганий контроль має спонукати до оптимізації лікування, у тому числі до розгляду питання про заміну препарату ЛТР для підвищення ефективності.

■ **Коментар робочої групи:** *Мається на увазі схвалення терапії лікуючим лікарем спільно з пацієнтом.

ЛТР із застосуванням андрогенів

Атенуйовані андрогени традиційно застосовують для ЛТР САН-1/2. Результати попередніх досліджень продемонстрували, що похідні андрогенів при пероральному прийомі є ефективними засобами профілактики розвитку епізодів АН. Однак до терапії із застосуванням андрогенів треба вдаватися дуже обережно, особливо з огляду на їхні несприятливі андрогенні і анаболічні ефекти, взаємодію з іншими ЛЗ і протипоказання. Побічні ефекти, асоційовані із застосуванням андрогенів, є численними і зачіпають більшість пацієнтів; іншими словами, відсутність побічних ефектів є винятком. Швидше за все, розвиток побічних ефектів є дозозалежним.

Вірилізація – найтяжче ускладнення в жінок, яке охоплює симптомокомплекс: порушення менструального циклу (аж до аменореї), знижене лібідо, гірсутизм, набір ваги, головний біль, міалгія, депресія та акне. Також андрогени можуть призвести до вірилізації жіночого плода, відповідно, їх застосування абсолютно протипоказане під час вагітності.

У дітей і підлітків терапія андрогенами може вплинути на природні процеси росту і дозрівання. До того ж андрогени мають численні протипоказання і демонструють взаємодію з багатьма іншими ЛЗ (наприклад, статинами, антидепресантами). ЛТР із застосуванням андрогенів потребує обов'язкового ретельного спостереження. На дачу до клінічних аналізів, оглядів і опитування пацієнта рекомендовано один раз на півроку проводити аналізи крові й сечі (стандартний тест-смужка для аналізу сечі) і не рідше ніж один раз на рік – УЗД печінки. З огляду на всі ризики, асоційовані із застосуванням андрогенів, вони не рекомендовані як препарати першої лінії (Рекомендація 18).

Рекомендація 18

Рекомендовано використовувати андрогени як препарати другої лінії для ЛТР

Згода 89%, РД А

■ **Коментар робочої групи:** Станом на 01.10.2022 ЛЗ за міжнародною непатентованою назвою даназол в Україні не зареєстровано.

Доза андрогенів, необхідна для контролю нападів САН, може коливатися від еквівалента 100 мг через день до 200 мг даназолу тричі на добу. Слід застосовувати мінімальну ефективну дозу. Дозування понад 200 мг даназолу на добу протягом тривалого періоду часу не рекомендується через побічні ефекти. Реакція на андрогени значно варіює, і доза, необхідна для ЛТР, є різною. Через це дозу потрібно коригувати відповідно до клінічної відповіді, а не рівня С4 або С1-INH. Незрозуміло, чи треба припинити ЛТР ослабленими андрогенами шляхом поступового зменшення дози з часом. Ця настанова заохочує до досліджень, які допоможуть лікарям і пацієнтам визначити, як найкраще припинити лікування андрогенами.

ЛТР із застосуванням антифібринолітиків

Антифібринолітики, такі як транексамова кислота, не рекомендують для ЛТР. Дані щодо їхньої ефективності практично відсутні, але в деяких пацієнтів їх застосування може бути виправданим. Передусім їх застосовують, коли препарати першої лінії недоступні, а андрогени протипоказані. Препарати добре переносяться, є безпечними, найпоширенішими побічними ефектами є розлади з боку ШКТ. Протипоказання/застереження: тромбофілія, підвищений ризик тромботворення, гострий тромбоз (наприклад, тромбоз глибоких вен або легенева емболія). Дози транексамової кислоти коливаються в межах 30-50 мг/кг, розділені на 2-3 прийоми, максимальна доза становить 6 г на добу. Дослідження для визначення оптимального дозування

і порівняння з іншими профілактичними препаратами не проводилися.

Моніторинг ЛТР

Пацієнти із САН мають контролювати активність захворювання, що особливо важливо для осіб, які застосовують ЛТР (Рекомендація 19). З метою контролю активності захворювання рекомендовано використовувати такі шкали: індекс активності АН (angioedema activity score – AAS), показник активності САН (hereditary angioedema activity score – САН-AS), опитувальник якості життя пацієнтів з АН (Angioedema Quality of Life Questionnaire – САН-QoL) і тест контролю АН (the angioedema control test – АЕСТ). Вони доступні багатьма мовами, і їх доцільно використовувати.

Цілі ефективного лікування САН, тобто відсутність нападів, нормалізація якості життя та повний контроль, найкраще досягаються за допомогою відповідних інструментів.

Моніторинг активності захворювання САН базується на регулярній оцінці та документуванні нападів пацієнтом. Оскільки активність САН може часто змінюватися, її найкраще вимірювати, порадивши пацієнта постійно документувати свої напади, наприклад, за допомогою ААС. ААС перекладено на більш як 80 мов для використання в більш як 50 країнах і є дійсним і надійним інструментом із високою конвергентною валідністю та валідністю у відомих групах, чудовою внутрішньою узгодженістю та високою надійністю тестування й повторного тестування. ААС та інші показники активності захворювання широко використовують у клінічних дослідженнях і рутинній клінічній практиці.

Висока активність захворювання САН часто супроводжується низькою якістю життя. Проте деякі пацієнти з низьким рівнем нападів також мають помітне погіршення якості життя, можливо, пов'язане з непередбачуваністю САН та постійним страхом перед нападами, необхідністю уникати тригерів нападів, психологічним стресом через тягар хронічних захворювань і наявності

супутніх захворювань, таких як депресія та тривога, які часто спостерігаються в пацієнтів із САН. Таким чином, пацієнтам та їхнім лікарям важливо оцінити вплив САН на якість життя, крім активності захворювання. Перевірені PROM для оцінки погіршення якості життя, спричиненого САН, охоплюють HAE-QoL і AE-QoL. Обидва використовують у клінічній практиці та випробуваннях терапії САН.

Оцінка контролю захворювання САН проводиться за допомогою АЕСТ. Чотири запитання АЕСТ стосуються частоти симптомів, погіршення якості життя, непередбачуваності епізодів та рівня контролю, досягнутого поточною терапією.

Для відповіді використовують 5-бальну шкалу Лайкерта, оцінюють від 0 до 4 балів, мінімальний і максимальний сумарний бал 0 (без контролю) і 16 (повний контроль) відповідно. Що вищий показник АЕСТ, то кращий контроль САН. АЕСТ має високі рівні внутрішньої узгодженості та надійності тесту-повторного тестування, а граничне значення 10 балів дає змогу розрізнити пацієнтів із погано контрольованим і добре контрольованим САН. АЕСТ доступний у двох версіях: одна з періодом відкликання 4 тиж, а інша з періодом відкликання 3 місяці. Обидва дають загалом подібні результати, їх легко вводити, заповнювати й оцінювати, і вони можуть допомогти прийняти рішення щодо лікування САН.

Рекомендація 19

Рекомендовано всім пацієнтам, які застосовують ЛТР, регулярно оцінювати активність захворювання з метою оптимізації доз і результатів лікування

Згода 98%, РД А

■ **Коментар робочої групи:** Члени робочої групи вважають за доцільне використовувати для оцінки активності захворювання опитувальник AEQoL.

Опитувальник для оцінки якості життя пацієнтів з САН AE-QoL

ПІП пацієнта: _____

Дата заповнення (д м р): _____

Інструкція щодо заповнення: у цьому опитувальнику наведено низку запитань.

Будь ласка, уважно прочитайте кожне запитання та виберіть із 5 відповідей 1 найбільш підходящу. Просимо Вас не думати довго над кожним питанням. Постарайтеся відповісти на всі запитання, відзначаючи «плюсом» лише 1 відповідь.

Будь ласка, вкажіть, як часто протягом останніх 4 тижнів Ви мали обмеження в наведених нижче сферах повсякденного життя через появи набряків (навіть якщо за цей період набряків у Вас не було)

	Не було	Рідко	Інколи	Часто	Дуже часто
	0	1 за 4 тиж	1 протягом року	2 на місяць	≥1 раз на тиждень
1. Робота	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Фізична активність	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Вільний час	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Соціальна активність	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Харчування	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

За допомогою наведених нижче запитань ми хотіли б отримати докладнішу інформацію про труднощі і проблеми, які можуть бути пов'язані з набряками, що повторюються (протягом попередніх 4 тижнів)

6. Ви тяжко засинаєте?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Ви прокидаєтеся вночі?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Чи відчуваєте себе втомленим протягом дня через те, що погано спали вночі?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Чи тяжко Вам зосередитись?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Чи відчуваєте себе пригніченим?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Чи змушені Ви обмежувати себе у виборі напоїв та їжі?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Пригнічують чи заважають Вам епізоди набряків?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Чи відчуваєте Ви страх очікування раптової появи набряку?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Чи боїтеся Ви, що набряки можуть з'являтися частіше?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Чи соромитесь Ви відвідувати громадські місця через набряки, що періодично з'являються?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Чи відчуваєте Ви збентеження або боязкість через набряки, що періодично виникають?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Чи побоюєтесь Ви, що лікування набряків, які повторюються, може в довгостроковій перспективі мати для Вас негативні наслідки?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Критерії оцінювання якості життя пацієнта

0 балів – хороша якість життя;
 1-17 балів – легке порушення якості життя;
 18-34 бали – середнє порушення якості життя;
 35-51 бал – виражене порушення якості життя;
 52-68 балів – дуже значне порушення якості життя

AE-QoL – інструкція для інтерпретації результатів

Функціонування – 0-16 балів	1. Порушення професійної діяльності – 0-4 бали 2. Порушення фізичної активності – 0-4 бали 3. Порушення дозвільної активності – 0-4 бали 4. Порушення соціальних зв'язків – 0-4 бали
-----------------------------	---

Втоми/настрій – 0-20 балів	5. Проблеми при засинанні – 0-4 бали 6. Нічні пробудження – 0-4 бали 7. Відчуття втоми протягом дня – 0-4 бали 8. Проблеми з концентрацією – 0-4 бали 9. Відчуття зневіри – 0-4 бали
----------------------------	--

Страхи/сором – 0-24 бали	10. Відчуття пригніченості через напади набряків – 0-4 бали 11. Страх перед раптовим розвитком набряку – 0-4 бали 12. Страх перед збільшенням частоти набряків – 0-4 бали 13. Відчуття сорому в разі відвідування громадських місць – 0-4 бали 14. Відчуття сорому через зовнішні прояви набряку – 0-4 бали 15. Страх несприятливих віддалених наслідків прийому ліків – 0-4 бали
--------------------------	--

Харчування – 0-8 балів	16. Загальні обмеження в їжі та вживанні їжі – 0-4 бали 17. Обмеження у виборі харчових продуктів та напоїв – 0-4 бали
------------------------	---

Загально:
68 балів – 100%

Як оцінювати AE-QoL за окремими розділами та загальний результат

Опитувальник оцінює період 4 тиж і містить 17 запитань, на кожне з яких пропонується 5 варіантів відповідей (вони оцінюються від 0 до 4 балів). У результаті пацієнт набирає загальну суму балів, яку переводять у 100-бальну шкалу, що оцінюється лікарем: що вищий відсоток, то сильніше виражене порушення якості життя. Крім загального показника якості життя за допомогою опитувальника AE-QoL можна розрахувати показники якості життя за 4 окремими розділами: «Функціонування», «Почуття втоми/настрій», «Почуття страху/сорому» і «Харчування», щоб виявити, на яку зі сфер життя захворювання впливає найбільше. Бали за окремими групами порушень AE-QoL, а також загальний бал AE-QoL розраховують за такою формулою:

$$\frac{\sum \text{бали пацієнта}}{\text{макс } \sum \text{балів}} \times 100$$

Опитувальник підтвердив свою чутливість у валідаційному дослідженні, результати якого опубліковано у 2012 році. Це дослідження проведено на базі двох центрів Німеччини: «Шаріте» Берлінського університету й відділення дерматології Університетського медичного центру в Майнці.

- Weller K., Groffik A., Magerl M. et al. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. Allergy. 2012;67(10):1289-98. DOI:10.1111/all.12007
- Weller K., Magerl M., Peveling-Oberhag A. et al. (2016). The Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) – assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference. Allergy 71:1203-1209. <https://doi.org/10.1111/all.12900>

Продовження, а саме про лікування САН у дітей, у вагітних і пацієнок, які годують груддю, а також питання щодо підтримки пацієнтів, домашнього і самостійного лікування тощо – у наступному номері.

Текст адаптовано і уніфіковано до стандартів тематичного випуску медичної газети «Здоров'я України».

Повний текст клінічної настанови: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/01/2022_12_22_kn-san.pdf

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



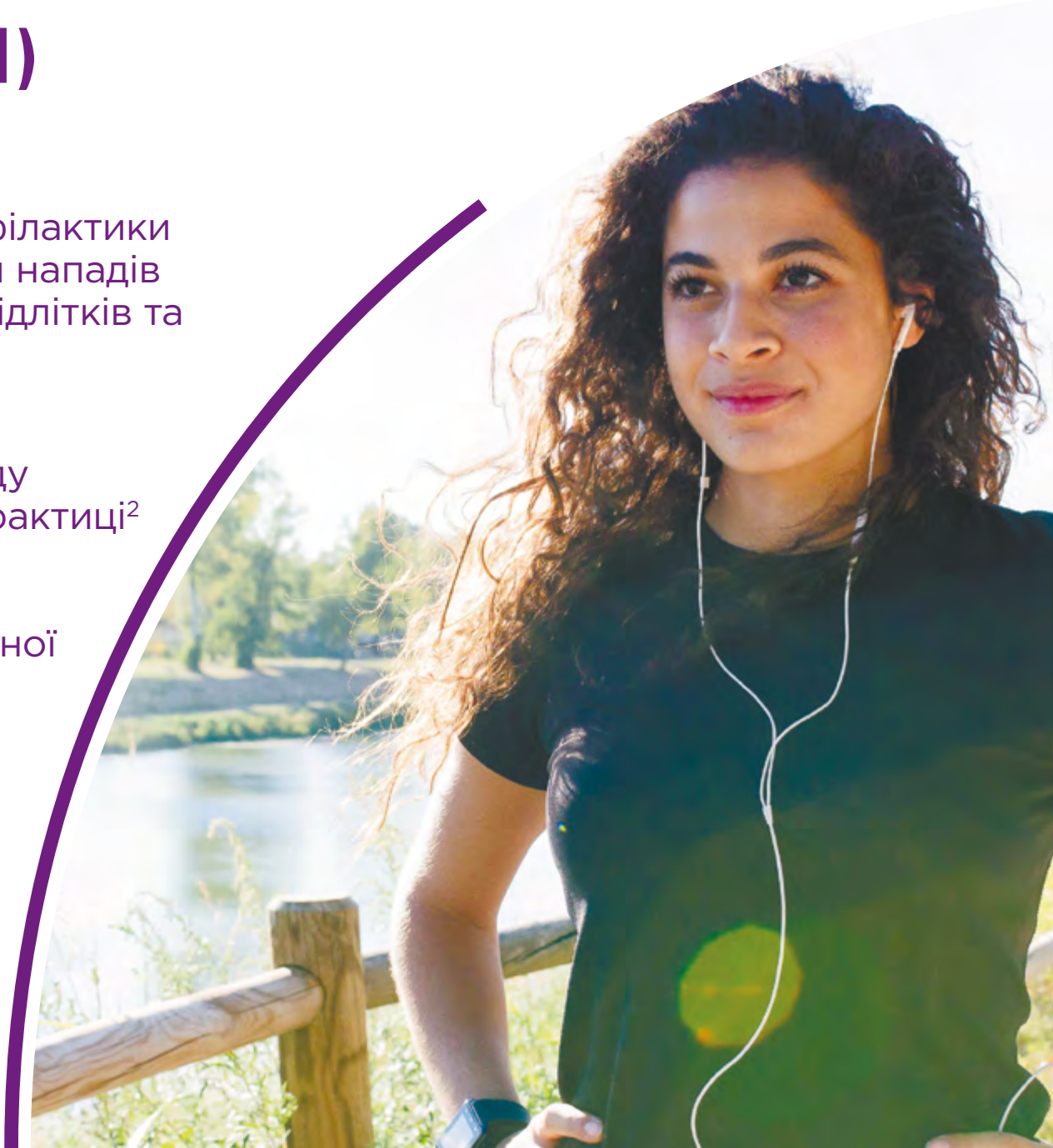
1 фіксована доза для рутинної профілактики для різних вікових груп²



можливість покращити якість життя³



лікування, яке добре переноситься²



Склад: діюча речовина: C1 inhibitor (human); **Лікарська форма.** Порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби, що застосовуються при спадковому ангіоневротичному набряку. Інгібітор С1, отриманий з плазми. Код АТХ В06А С01. **Клінічні характеристики. Показання.** Лікування і профілактика нападів ангіоневротичного набряку перед проведенням процедур у дорослих і дітей (віком від 2 років) зі спадковим ангіоневротичним набряком (САН). Рутинна профілактика нападів ангіоневротичного набряку у дорослих та дітей (віком від 6 років) 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. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин. **Побічні реакції.** Найбільш поширеними побічними реакціями, що спостерігалися після інфузії препарату Сінрайз в клінічних дослідженнях, були головний біль і нудота. Побічні реакції, що спостерігалися при застосуванні препарату Сінрайз, класифікуються за системно-органими класами MedDRA та абсолютною частотою. Частота визначається як дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$) і невідомо (не можна оцінити за наявними даними). Побічні реакції, про які повідомлялося у клінічних дослідженнях та післяреєстраційних звітах: реакція підвищеної чутливості, головний біль, запаморочення, нудота, блювання, висип, еритема, свербіж, висип/еритема у місці ін'єкції, біль у місці інфузії, гіпертермія. Загалом безпека та переносимість препарату Сінрайз однакові у дітей, підлітків і дорослих. підозрювані побічні реакції. **Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка.** Механізм дії. Інгібітор С1 входить до складу надродина білків інгібітора серинової протеази, або серпіну. Основна функція серпінів полягає в регуляції активності серинових протеаз. Інгібітор С1 являє собою одноланцюговий глікопротеїн, виявлений в плазмі, який в зрілому стані складається з 478 амінокислот із середньою молекулярною масою 105 кД. Інгібітор С1 інгібує систему комплементу шляхом зв'язування з C1r і C1s, двома активними ферментними субодинами першого компонента системи комплементу (С1) в класичному шляху, а також з манозозв'язуючими лектинасоційованими сериновими протеазами в лектиновому шляху. Основним субстратом активованого ферменту С1 є С4; відсутність інгібування С1 призводить до зниження рівня С4. С1 є найбільш важливим інгібітором активації контакту і регулює контактну систему і внутрішній шлях коагуляції шляхом зв'язування та інактивації калікреїну і фактора XIIa. Оскільки ці шляхи є частиною посиленних ферментних каскадів, без інгібітора С1 спонтанна або тригерна активація цих шляхів може призвести до безперешкодної активації та набряку. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °С. Не заморожувати. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла. Зберігати в недоступному для дітей місці! За рецептом. **Виробник.** Бакстер АГ, Австрія. Р. П. МОЗ України № № UA/18748/01/01 від 11.05.2021 року.

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування
Повідомити про небажане явище, або про скаргу на якість лікарського засобу Ви можете до ТОВ «Такеда Україна»
за тел. (044) 390-09-09 Email: AE.Ukraine@takeda.com

Посилання: 1.Maurer M, et al. Allergy. 2022 <https://doi.org/10.1111/all.15214> .2. Cinryze (C1 inhibitor [human]) Summary of Product Characteristics. March 2018. 3. Lumry WR, et al. Allergy Asthma Proc. 2014;35:371-376.

ТОВ «Такеда Україна», вул. Солом'янська, 11, БЦ Eleven, 11-й поверх, 03110, Київ, Україна. Тел.: +380 44 390 09 09.
Факс: +380 44 390 29 29. E-mail: ua-office@takeda.com

