

УДК 615.218.3

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ АНГИОТЕК: ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ И ОПЫТ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРОМ С1 ЭСТЕРАЗЫ В СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Бельтюков Е.К.¹, Веденская С.С.¹, Скороходов И.С.¹, Наумова В.В.², Бельтюкова М.В.³, Каракина М.Л.⁴

¹ ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России; РФ, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

² МАУ ГКБ № 40; РФ, 620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 189

³ МБУ ЦГКБ № 6; РФ, 620149, г. Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, д. 34

⁴ ГБУЗ СО СОКБ № 1; РФ, 620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 185

Ключевые слова: наследственный ангиотек, ингибитор С1 эстеразы человека, профилактика, лечение

Наследственный ангиотек (НАО) встречается редко, тем не менее его жизнеугрожающая локализация может привести к летальному исходу. Применяемые для профилактики атак НАО антифибринолитики и аттенуированные андрогены обладают побочными действиями, что ограничивает их использование. Антагонист β_2 -рецепторов брадикинина — икатибант — является эффективным, но короткодействующим препаратом. Ингибитор С1 эстеразы человека (Беринерт) является безопасным и эффективным для профилактики и купирования ангиотексов жизнеугрожающей локализации, в том числе у беременных женщин. Ведение больных НАО регламентировано национальными рекомендациями, а применение ингибитора С1 эстеразы человека — инструкцией на препарат и письмом Минздрава Свердловской области. Больные с НАО должны при себе иметь паспорт пациента и дневник контроля симптомов НАО.

Наследственный ангиотек (НАО), D84.1, за редким исключением обусловлен дефицитом и/или снижением активности ингибитора С1 эстеразы человека, что клинически проявляется рецидивирующими незудящими плотными отеками кожи, подкожной клетчатки, внутренних полостных органов, нередко жизнеугрожающей локализации, в результате действия различных триггеров [1]. НАО относится к редким, орфанным заболеваниям. Для купирования рецидивов НАО применяются антагонисты β_2 -рецепторов брадикинина, ингибиторы калликреина (не зарегистрированы в России), антифибринолитические препараты, свежезамороженная плазма, ингибитор С1 эстеразы человека (Беринерт) [2]. Для профилактики ангиотексов НАО применяют аттенуированные андрогены, антифибринолитические препараты и ингибитор С1 эстеразы человека [3]. Применение аттенуированных андрогенов и антифибринолитиков ассоциировано с побочными эффектами, что значительно снижает комплаенс и, следовательно, эффектив-

ность. Антагонисты β_2 -рецепторов брадикинина эффективны для купирования атак НАО, но не для профилактики, в связи с их коротким периодом полувыведения; кроме этого, имеются ограничения в применении у беременных и детей. Ингибитор С1 эстеразы человека применяется для купирования и профилактики атак НАО, в том числе у детей и беременных женщин, без каких-либо значимых побочных эффектов [4]. Особенностью применения ингибитора С1 эстеразы человека, препарата Беринерт, является внутривенный путь введения [5].

В Свердловской области ингибитор С1 эстеразы человека (Беринерт) применяется у пациентов с НАО с 2017 г. [6]. под динамическим наблюдением у аллерголога-иммунолога Свердловской областной клинической больницы № 1 по программе орфанных заболеваний находятся 12 больных НАО (10 женщин и 2 мужчин); из них 9 больных с первым типом НАО, 2 пациентки со вторым типом НАО, и одна пациентка страдает НАО с неизвестной мутацией.

В качестве базисной терапии 2 больных получают транексамовую кислоту по 1 г 3 раза в сутки, 6 больных принимают даназол от 100 до 600 мг/сут. Одна пациентка отказалась от базисной терапии транексамовой кислотой и даназолом, мотивируя отказ

Адрес для корреспонденции

Веденская Светлана Сергеевна
E-mail: ssveden@yandex.ru

наличием побочных эффектов этих препаратов. Одной пациентке в связи с длительной ремиссией базисная терапия не назначалась.

Для купирования атак НАО 8 пациентов используют антагонист β_2 -рецепторов брадикинина — икатибант, и 8 пациентов применяют Беринерт. При этом 7 пациентов, получающих икатибант, применяют также Беринерт по массе тела, в среднем 1000–2000 МЕ, как для купирования жизнеугрожающих приступов НАО, так и для их профилактики перед инвазивными вмешательствами. Все пациенты, применявшие ингибитор С1 эстеразы человека, отмечали положительный эффект Беринерта при купировании и профилактике атак НАО без какого-либо побочного действия.

Клинический пример

Пациентка С., 25 лет, масса тела 100 кг, страдает рецидивирующими ангиоотеками шеи и органов брюшной полости, с частотой атак в среднем 1 раз в месяц, с осени 2017 г. Она получала в качестве базисной терапии и при легких нежизнеугрожающих атаках транексамовую кислоту, а при жизнеугрожающих локализациях — беринерт. В ноябре 2017 г. она забеременела. Беременность протекала благополучно. Атак НАО во время беременности не было. Роды начались на 11 дней раньше расчетного срока — 02.02.2018 г. За 3 ч до родов, в 6 ч утра, начато введение внутривенно Беринерт в профилактической дозе 1000 МЕ однократно и транексамовой кислоты 1 г Кесарево сечение проводилось под эпидуральной анестезией. Кровопотеря составила 1100 мл. Ангиоотеков не было. Родилась девочка с массой тела 5040 г. Атаки НАО после родов участились; в марте ангиоотеки были трижды: в области половых органов, живота и шеи, успешно купированные 2000 МЕ Беринерта.

Для разъяснения показаний и методики применения Беринерта 28.08.2017 г. было издано информационное письмо для руководителей медицинских организаций «О порядке оказания медицинской помощи пациентам с НАО с использованием препарата для внутривенного введения ингибитора С1 эстеразы человека», в котором говорится о возможности применения препарата, в том числе в домашних условиях, после обучения (приложение № 1). В связи с этим 15.08.2017 г. была проведена первая школа для больных НАО на базе пульмонологического отделения Центральной городской клинической больницы № 6 г. Екатеринбурга, на которой объяснялись в доступной форме механизмы развития ангиоотеков и способы их немедикаментозной и лекарственной профилактики, демонстрировался видеофильм с техникой внутривенного введения Беринерта и отрабатывались практические навыки введения препарата. Пациенты получали ответы на волнующие их вопросы, связанные с индивидуаль-

ными особенностями течения НАО. В конце занятия каждый пациент демонстрировал полученные навыки применения препарата Беринерт и подтверждал подписью факт проведенного обучения. Пациенты получали видеоматериалы, инструкции по внутривенному введению препарата, дневники симптомов, утвержденные Российской Ассоциацией Аллергологов и Клинических Иммунологов. В дневниках симптомов, кроме паспортных данных, пациенты должны отмечать также информацию о лечащем враче, локализацию, время появления и тяжесть отеков, провоцирующие факторы и препараты с указанием дозировки, эффект от проводимой терапии.

Важно, чтобы пациенты в дневниках отмечали факт использования дорогостоящих препаратов: ингибитора С1 эстеразы человека и икатибанта, наклеивая штрих-коды с упаковок (приложение № 2). В результате обучения пациенты самостоятельно, в домашних условиях стали применять ингибитор С1 эстеразы человека.

Необходимо отметить, что каждый больной с установленным диагнозом НАО должен иметь паспорт пациента, в котором фиксируются диагноз, форма заболевания, эффективные лекарственные средства. У пациента на руках должна быть подробная выписка-инструкция, в которой максимально полно отражены все варианты медицинской помощи при неотложно возникающих ситуациях и описана краткосрочная и длительная профилактика заболевания. Этот документ больной должен всегда носить с собой, чтобы врач неотложной помощи в случае необходимости оказания помощи понимал, что имеет дело с пациентом, страдающим орфанным заболеванием, лечение которого требует особого подхода.

Это крайне важно, поскольку при НАО традиционно применяемые для лечения гистаминзависимого ангиоотека медикаменты (H_1 -блокаторы, глюкокортикостероиды) неэффективны.

Таким образом, опыт применения ингибитора С1 эстеразы человека у пациентов с НАО в Свердловской области свидетельствует о его безопасности и высокой эффективности при профилактике и купировании ангиоотеков жизнеугрожающей локализации. Обучение больных в форме школы НАО обеспечивает возможность самостоятельного применения пациентом ингибитора С1 эстеразы человека и повышает комплаенс.

Информация об источниках финансирования

Финансовой поддержки в настоящей статье не было.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

- Концепция и дизайн исследования — Е.К. Бельтюков, С.С. Веденская.
- Сбор и обработка материала — И.С. Скороходов, М.Л. Каракина.

Статистическая обработка данных – В.В. Наумова.
Написание текст – Е.К. Бельтюков, М.В. Бельтюкова.
Редактирование – Е.К. Бельтюков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygoren-Pursun E, Betschel S, Bork K et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – The 2017 revision and update. *Allergy*. 2018;73:1575–1596. DOI: 10.1111/all.13384.
2. Ганцева ХХ, Гильванова РР, Ханова АК, Мусина РР, Сыртланова ЭР. Клинический случай наследственного ангионевротического отека, обусловленный дефицитом в системе C1-комплемента. Современные проблемы науки и образования. 2018;6:124 [Gantseva ХХ, Gilvanova ER, Khanova AK, Musina RR, Syrtlanova E.R. Clinical case of hereditary angioneurotic edema, caused by deficiency in the C1 complement system. *Modern problems of science and education*. 2018;6:124 (In Russ.)].
3. Аллергология и иммунология: национальное руководство. Под ред. Хаитова Р.М., Ильиной Н.И. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009:656 [Allergologiya i Immunologiya: nacionalnoe rukovodstvo. Pod red. Haitov RM, Iilina NI. M.: GEOTAR-Media. 2009:656 (In Russ.)].
4. Fragnan NTML, Tolentino ALN, Borba GB, Oliveira AC, Simões JA, Palma SMU, Constantino-Silva RN, Grumach AS. Hereditary angioedema with C1 inhibitor (C1-INH) deficit: the strength of recognition (51 cases). *Braz J Med Biol Res*. 2018;51(12):e7813. DOI: 10.1590/1414-431X20187813.
5. Levi M, Cohn DM, Zeerleder S. Hereditary angioedema: Linking complement regulation to the coagulation system. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018;3:38–43. DOI: 10.1002/rth2.12175.
6. Письмо Министерства здравоохранения Свердловской области «О порядке оказания медицинской помощи пациентам с наследственным ангионевротическим отеком с использованием препарата для внутривенного введения ингибитора C1 эстеразы человека» от 27.08.2017 г. № 03-01-82/8309 [Pismo Ministerstva zdravoohraneniya

Sverdlovskoy oblasti «O poryadke okazaniya medicinskoj pomoschi pacientam s nasledstvennym angionevroticheskim otekom s ispolzovaniem preparata dlya vnutrivennogo vvedeniya ingibitora C1 esterazi cheloveka» ot 27.08.2017 g. № 03-01-82/8309 (In Russ.)].

Статья поступила 20.06.2019 г., принята к печати 11.09.2019 г.
Рекомендована к публикации Т.В. Латышевой

Информационная страница

Бельтюков Евгений Кронидович, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии.

Веденская Светлана Сергеевна, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии.

Скороходов Иван Сергеевич, врач аллерголог-иммунолог ООО «Многопрофильная клиника Ставка».

Наумова Вероника Викторовна, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии.

Бельтюкова Марина Викторовна, МБУ ЦГКБ № 6, зав. пульмонологическим отделением, врач-пульмонолог.

Каракина Марина Леонидовна, ГБУЗ СО СОКБ № 1, кандидат медицинских наук, врач аллерголог-иммунолог.

Дополнительные утверждения

Авторы согласны на публикацию представленной работы.

Авторы подтверждают, что данная рукопись в настоящее время не представлена для публикации в другие издания и не была принята для публикации в других изданиях.

HEREDITARY ANGIOEDEMA: EXPERIENCE OF SUBSTITUTION THERAPY WITH A C1 ESTERASE INHIBITOR IN THE SVERDLOVSK REGION

Beltyukov E.K.¹, Vedenskaya S.S.¹, Skorokhodov I.S.¹, Naumova V.V.², Beltyukova M.V.³, Karakina M.L.⁴

¹ Ural State Medical University; 3, Repinast., Yekaterinburg, 620028, Russian Federation

² MAI CCH No. 40; 189, Volgogradskayast., Yekaterinburg, 620102, Russian Federation

³ MBI CCCH No. 6; 34, Seraphimi Deryabinoist., Yekaterinburg, 620149, Russian Federation

⁴ SBHI SRSRCH No. 1; 185, Volgogradskaya str., Yekaterinburg, 620102, Russian Federation

Key words: hereditary angioedema, human C1 esterase inhibitor, prevention, therapy

Hereditary angioedema (HAO) is rare disease, however, it's lifethreatening localization can be fatal. Antifibrinolytics and attenuated androgens used for the prevention of HAO attacks have side effects, which limit their use. The bradykinin B2 receptor antagonist, Icatybant is an effective but shortacting dmedication. The human C1 esterase inhibitor (berinert) is safe and effective for the prevention and relief of angioedema of lifethreatening localization, including in pregnant women. The management of patients with HAO is regulated by national guidelines, and the use of a human C1 esterase inhibitor is recommended by instruction of the drug and by the Ministry of Health of the Sverdlovsk region. Patients with HAO should be provided with patient's passport and fill a diary of symptoms monitoring of HAO.

Приложение 1



**ПРАВИТЕЛЬСТВО
СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ**
**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ**

Вайнера ул., д.34-б
г. Екатеринбург, 620014
телефон/факс (343) 312-00-03
E-mail: minzdrav@egov66.ru
ОКПО 00073341, ОГРН 1036603497028
ИНН/ КПП 6660010415/667101001

28 АВГ 2017 № **03-01-82/8309**

На № _____ от _____

Руководителям
медицинских организаций
Свердловской области

О порядке оказания медицинской помощи
пациентам с наследственным
ангионевротическим отеком с использованием
препарата для внутривенного введения
Ингибитора С1- эстеразы человека

Уважаемые руководители!

Направляем Вам для использования в работе информацию о порядке применения применения Ингибитора С1- эстеразы человека.

Для оказания неотложной помощи и профилактики жизнеугрожающих отеков (голова, шея, живот) у пациентов с наследственным ангионевротическим отеком (НАО) рекомендуется применять Ингибитор С1-эстеразы человека в виде лиофилизата для приготовления раствора для внутривенного введения в разовой дозе 1000 или 1500 МЕ (20 МЕ/кг).

Препарат лиофилизат ингибитора С1-эстеразы человека для приготовления раствора для внутривенного введения, 500 МЕ во флаконе, пациенты получают бесплатно в аптеке по программе орфанных заболеваний и хранят его дома (специальных условий для хранения не требуется).

При возникновении отека жизнеугрожающей локализации пациент вызывает бригаду СМП, которая транспортирует пациента с препаратом Ингибитор С1- эстеразы человека в приемное отделение определенной для этого медицинской организации, где производится внутривенное медленное введение препарата в дозе 1000 или 1500 МЕ в зависимости от массы тела пациента (строго по инструкции на препарат) и дальнейшее наблюдение за пациентом в течение 1-2 часов. Штрих-код от препарата клеивается в дневник пациента, где отмечается время и доза вводимого препарата.

После купирования отека пациент отпускается домой. Если отек не купируется больной госпитализируется.

Ингибитор С1- эстеразы человека вводится пациентам с НАО также для профилактики отеков перед хирургическими, стоматологическими и другими инвазивными процедурами в дозе 1000 МЕ (менее, чем за 6 часов перед

Отпечатано для Министерства здравоохранения Свердловской области, заказ №1414, тираж 80000

Приложение 1. *Продолжение*

медицинской, стоматологической или хирургической процедурой), что можно делать в плановом порядке в условиях процедурного кабинета поликлиники по месту жительства.

Инструкцией на препарат допускается применение Ингибитора С1-эстеразы человека в домашних условиях и самостоятельное применение пациентом. При этом указывается, что имеется ограниченное количество данных в отношении использования данного препарата в домашних условиях или самостоятельного применения.

Возможный риск при домашнем использовании связан с самостоятельным применением препарата, а также с действиями, которые необходимо предпринимать при развитии нежелательных явлений, особенно гиперчувствительности.

Решение о возможности применения препарата отдельными пациентами в домашних условиях должно приниматься лечащим врачом. Лечащий врач должен убедиться, что соответствующее обучение пациента проведено, и время от времени проверять технику использования препарата пациентом.

Заместитель Министра

С.Б. Турков

Приложение 2



Февраль 2019		Локализация отёка и степень выраженности симптомов (1 = лёгкая, 2 = средняя, 3 = тяжёлая)			Препарат и эффект от проводимой терапии		Комментарии / провоцирующие факторы
День	Время	Желудочно-кишечный тракт	Горло	Лицо	Другая часть тела	Наименование препарата и дозировка	Влияние применения препарата на облегчение / исчезновение симптомов
СР	1					Беринерт® 07261811K	Влияние применения препарата на облегчение / исчезновение симптомов
ЧТ	2				уши лезущая зуба	Беринерт® 07261811K Дата изг.: 11.11.2016 Годен до: 11.05.2019	Илигатор С1-эстеразы человека Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения Хранить в недоступном для детей месте. Производитель: «СиЭл Беринг ГмбХ», 35041 Марбург, Германия
ПТ	3					Беринерт® 07261811K	Илигатор С1-эстеразы человека Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения Хранить в недоступном для детей месте. Производитель: «СиЭл Беринг ГмбХ», 35041 Марбург, Германия
СБ	4					Беринерт® 07261811K	Илигатор С1-эстеразы человека Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения Хранить в недоступном для детей месте. Производитель: «СиЭл Беринг ГмбХ», 35041 Марбург, Германия
ВС	5					Беринерт® 07261811K	Илигатор С1-эстеразы человека Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения Хранить в недоступном для детей месте. Производитель: «СиЭл Беринг ГмбХ», 35041 Марбург, Германия
ПН	6					Беринерт® 07261811K	Илигатор С1-эстеразы человека Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения Хранить в недоступном для детей месте. Производитель: «СиЭл Беринг ГмбХ», 35041 Марбург, Германия
ВТ	7			3	отек левого плеча и шеи	Беринерт® 07261811K	Илигатор С1-эстеразы человека Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения Хранить в недоступном для детей месте. Производитель: «СиЭл Беринг ГмбХ», 35041 Марбург, Германия
СР	8			2	Шире	Беринерт® 07261811K	Илигатор С1-эстеразы человека Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения Хранить в недоступном для детей месте. Производитель: «СиЭл Беринг ГмбХ», 35041 Марбург, Германия
ЧТ	9			1	Фиразир® 10 мг/мл	Беринерт® 07261811K	Илигатор С1-эстеразы человека Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения Хранить в недоступном для детей месте. Производитель: «СиЭл Беринг ГмбХ», 35041 Марбург, Германия
ПТ	10				Икатибант 3мл	Беринерт® 07261811K	Илигатор С1-эстеразы человека Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения Хранить в недоступном для детей месте. Производитель: «СиЭл Беринг ГмбХ», 35041 Марбург, Германия
СБ	11				Раствор для парентерального введения	Беринерт® 07261811K	Илигатор С1-эстеразы человека Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения Хранить в недоступном для детей месте. Производитель: «СиЭл Беринг ГмбХ», 35041 Марбург, Германия
ВС	12				Раствор для парентерального введения	Беринерт® 07261811K	Илигатор С1-эстеразы человека Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения Хранить в недоступном для детей месте. Производитель: «СиЭл Беринг ГмбХ», 35041 Марбург, Германия
ПН	13					Беринерт® 07261811K	Илигатор С1-эстеразы человека Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения Хранить в недоступном для детей месте. Производитель: «СиЭл Беринг ГмбХ», 35041 Марбург, Германия
ВТ	14				отек правой руки	Беринерт® 07261811K	Илигатор С1-эстеразы человека Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения Хранить в недоступном для детей месте. Производитель: «СиЭл Беринг ГмбХ», 35041 Марбург, Германия
СР	15					Беринерт® 07261811K	Илигатор С1-эстеразы человека Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения Хранить в недоступном для детей месте. Производитель: «СиЭл Беринг ГмбХ», 35041 Марбург, Германия
ЧТ	16					Беринерт® 07261811K	Илигатор С1-эстеразы человека Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения Хранить в недоступном для детей месте. Производитель: «СиЭл Беринг ГмбХ», 35041 Марбург, Германия