

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA5493>

Предварительные результаты неинтервенционного одноцентрового исследования по оценке эффективности применения ланаделумаба в рутинной клинической практике в Российской Федерации

Е.А. Латышева^{1, 2}, И.А. Манто¹, Л.В. Алешина³, Е.Н. Бобрикова⁴, Е.А. Викторова⁵,
Е.М. Грачева⁶, Д.В. Дёмина⁷, Д.С. Фомина^{4, 8}, А.Ю. Щербина⁵, Т.В. Латышева^{1, 9}

¹ Государственный научный центр «Институт иммунологии», Москва, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

³ Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, Саратов, Российская Федерация

⁴ Городская клиническая больница № 52, Москва, Российская Федерация

⁵ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Российская Федерация

⁶ Вологодская областная клиническая больница, Вологда, Российская Федерация

⁷ Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии, Новосибирск, Российская Федерация

⁸ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

⁹ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Наследственный ангиоотёк с дефицитом С1-ингибитора — редкое заболевание, вызванное дефицитом и/или снижением функциональной активности С1-ингибитора, проявляющееся рецидивирующими ангиоотёками различной локализации. Согласно современной концепции лечения, его целью является не только купирование возникающих ангиоотёков и предотвращение летального исхода, но и достижение полного контроля симптомов заболевания и высокого качества жизни. Ланаделумаб — современный препарат для долгосрочной профилактики ангиоотёков у пациентов старше 12 лет.

Цель — оценка эффективности и безопасности терапии ланаделумабом в реальной клинической практике в Российской Федерации (IISR-2021-200085).

Материалы и методы. В исследование включено 16 больных наследственными ангиоотёками с дефицитом С1-ингибитора, которые получали терапию ланаделумабом. Из числа включённых в исследование пациентов подростки составили 19% (3/16); большинство участников исследования были женского пола (13/16; 81%); средний возраст 29,9 лет. Препараты долгосрочной профилактики, которые получали 11/16 (69%) пациентов до начала исследования, были отменены в связи с инициацией терапии ланаделумабом. Оценка эффективности проводилась путём сравнения частоты атак до терапии и на её фоне, а также с помощью специальных шкал и опросников, в частности ААС, АЕСТ, АЕ-QoL, НАЕ-AS (только у взрослых пациентов). Для оценки безопасности регистрировали все нежелательные явления, возникшие на фоне терапии.

Результаты. Средняя частота атак до инициации терапии составляла до 10 в месяц на одного пациента, а количество использованных доз препаратов для купирования симптомов — 4,7 в месяц на пациента. На фоне терапии спустя полгода эти же показатели составили 0,26 и 0,09 соответственно (для обоих показателей разница была статистически значимой: $p < 0,001$). У 10/16 (62,5%) пациентов за 6 месяцев с момента инициации терапии не зафиксировано ни одной атаки. Через 3 месяца от начала терапии контроль заболевания достигнут у всех пациентов: среднее значение показателей по опроснику АЕСТ увеличилось с 5,6 до 14,2 ($p < 0,001$). Среднее значение качества жизни по опроснику АЕ-QoL значительно улучшилось спустя 6 месяцев терапии: показатель снизился с 58 до 19 баллов ($p < 0,001$). За весь период наблюдения не зафиксировано ни одного серьёзного нежелательного явления, связанного с приёмом ланаделумаба.

Заключение. Результаты исследования показали, что благодаря терапии ланаделумабом удалось не только снизить количество атак наследственных ангиоотёков и повысить контроль над заболеванием, но и улучшить качество жизни пациентов; также был продемонстрирован высокий профиль безопасности препарата.

Ключевые слова: наследственный ангиоотёк; НАО; ангиоотёк; С1-ингибитор; брадикинин; ланаделумаб.

Как цитировать

Латышева Е.А., Манто И.А., Алешина Л.В., Бобрикова Е.Н., Викторова Е.А., Грачева Е.М., Дёмина Д.В., Фомина Д.С., Щербина А.Ю., Латышева Т.В. Предварительные результаты неинтервенционного одноцентрового исследования по оценке эффективности применения ланаделумаба в рутинной клинической практике в Российской Федерации // *Российский аллергологический журнал*. 2023. Т. 20, № 2. С. 164–176. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA5493>

Рукопись получена: 17.02.2023

Рукопись одобрена: 15.05.2023

Опубликована: 06.06.2023

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA5493>

Preliminary results of a non-interventional single-center study evaluating the efficacy of long-term use of lanadelumab in routine clinical practice in the Russian Federation

Elena A. Latysheva^{1, 2}, Irina A. Manto¹, Liubov V. Aleshina³, Elena N. Bobrikova⁴, Ekaterina A. Viktorova⁵, Elena M. Gracheva⁶, Darya V. Demina⁷, Daria S. Fomina^{4, 8}, Anna Yu. Shcherbina⁵, Tatiana V. Latysheva^{1, 9}

¹ National Research Center — Institute of Immunology, Moscow, Russian Federation

² The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

³ Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation

⁴ City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russian Federation

⁵ Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

⁶ Vologda region clinical hospital, Vologda, Russian Federation

⁷ Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

⁸ The First Sechenov Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

⁹ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency is a rare disease caused by a deficiency and/or a decrease in the functional activity of the C1 inhibitor. The primary symptom of this condition is recurrent angioedema of various localizations. According to the modern concept of treatment, the therapy aims to stop emerging angioedema and prevent death as well as achieve complete control of the disease and a high quality of life. Lanadelumab is a modern medicine developed and used to prevent attacks in patients with hereditary angioedema aged ≥ 12 years.

AIM: A retrospective study (IISR-2021-200085) was conducted to evaluate the efficiency and safety of lanadelumab in real-life practice in Russia.

MATERIALS AND METHODS: In all, 16 patients with hereditary angioedema and C1 inhibitor deficiency were enrolled at the initiation of lanadelumab treatment. The patients were predominantly female (81%; 13/16). The average age of patients was 29.9 years; 19% (3/16) of the patients were adolescents. The effectiveness was evaluated by comparing the patient-reported attack rates. The following PROs for the adults only were assessed initially and during the treatment: angioedema activity score, angioedema control test (AECT), angioedema quality of life questionnaire (AE-QoL), and hereditary angioedema activity score. The incidences of adverse events were evaluated.

RESULTS: Before lanadelumab, 69% (11/16) of the patients received alternative long-term prophylaxis, which was canceled after the start of lanadelumab treatment. The average number of attacks per month and treated attacks per month prelanadelumab were 10 and 4.7 per patient, respectively. After 6 months of treatment, these values were 0.26 and 0.09, respectively (10 patients were symptom free at 6 months after the initiation of the treatment). After 3 months of treatment, the mean AECT values improved from 5.6 to 14.2 ($p < 0.001$), and all patients showed adequate disease control. After 6 months of treatment, AE-QoL decreased from 58 to 19 ($p < 0.001$). No serious adverse events related to lanadelumab were observed.

CONCLUSION: Our study demonstrated that the composite effect of lanadelumab minimizes the attack rate and improves the quality of life in patients with hereditary angioedema. A good safety profile of lanadelumab is shown.

Keywords: hereditary angioedema; HAE; angioedema; C1-inhibitor; bradykinin; lanadelumab.

To cite this article

Latysheva EA, Manto IA, Aleshina LV, Bobrikova EN, Viktorova EA, Gracheva EM, Demina DV, Fomina DS, Shcherbina AY, Latysheva TV. Preliminary results of a non-interventional single-center study evaluating the efficacy of long-term use of lanadelumab in routine clinical practice in the Russian Federation. *Russian Journal of Allergy*. 2023;20(2):164–176. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA5493>

Received: 17.02.2023

Accepted: 15.05.2023

Published: 06.06.2023

ОБОСНОВАНИЕ

Наследственный ангиоотёк (НАО) с дефицитом С1-ингибитора — орфанное заболевание, связанное со снижением количества или функциональной активности фермента С1-ингибитора вследствие мутации в гене *SERPINE1* [1–3]. Основным симптомом заболевания являются рецидивирующие ангиоотёки (АО) кожи и слизистых оболочек различной локализации, которые не купируются после приёма антигистаминных препаратов и введения системных глюкокортикоидов. Основным медиатором развития отёков при НАО является брадикинин.

Приступы НАО имеют непредсказуемую частоту, тяжесть и продолжительность; приводят к серьёзным физическим, социальным и психологическим последствиям, которые негативно сказываются на повседневной жизни пациентов, даже в бессимптомный период [1–3]. Отёки в области дыхательных путей и абдоминальные атаки потенциально фатальны; абдоминальные атаки крайне болезненны, могут приводить к неоправданным медицинским вмешательствам.

В основе терапии НАО с дефицитом С1-ингибитора лежат три основных принципа: долгосрочная профилактика, краткосрочная профилактика, купирование АО. Долгое время не существовало препаратов с зарегистрированными показаниями для лечения НАО. Со второй половины XX века применяются аттенуированные андрогены, ингибиторы фибринолиза, прогестины и свежезамороженная плазма. В дальнейшем появились патогенетически обоснованные препараты: концентрат ингибитора С1-эстеразы человека для внутривенного введения, полученный из плазмы здоровых доноров [4], и антагонист брадикининовых рецепторов икатибант для подкожного введения [5]. Разработка этих препаратов позволила решить вопросы с купированием ангиоотёков (икатибант, ингибитор С1-эстеразы) и краткосрочной профилактикой (ингибитор С1-эстеразы человека). В течение некоторого времени использовалась терапия «по требованию», которая позволила минимизировать риск смертельного исхода и сократить количество госпитализаций пациентов с НАО, однако не привела к существенному улучшению качества жизни больных: у большинства из них сохраняются страх непредсказуемости атак, выраженные болевые симптомы, высокое влияние заболевания на социальную активность и повседневную жизнь.

Следующим этапом модификации терапии стала попытка использовать ингибитор С1-эстеразы для профилактики развития отёков. В ряде случаев это позволило достичь желаемого эффекта, но неудобства режима введения (внутривенно, 2–3 раза в неделю [6]), недостаточный контроль симптомов у отдельных пациентов, технические сложности реализации терапии при отсутствии венозного доступа привели к необходимости поиска новых препаратов долгосрочной профилактики.

В течение последних 5 лет в мире было разработано и зарегистрировано 3 препарата для долгосрочной профилактики НАО: концентрат ингибитора С1-эстеразы для самостоятельного подкожного введения (Хайгарда) [4]; ланаделумаб (Такзайро) — моноклональные антитела к калликреину для подкожного введения [7]; беротралстат — ингибитор плазменного калликреина для перорального приёма [8]. Новые препараты отличаются от тех, что применялись ранее (андрогены, ингибиторы фибринолиза, прогестины), высокой эффективностью и безопасностью, поэтому вынесены, согласно рекомендациям WAO/EAACI (World Allergy Organization / European Academy of Allergy and Clinical Immunology) 2021 года по ведению пациентов с НАО, в первую линию терапии данного заболевания [9].

Появление новых препаратов произвело революцию в подходе к терапии НАО: если раньше основной её задачей ставилось избежать гибели пациента с помощью препаратов для купирования ангиоотёков и краткосрочной профилактики, то теперь целью терапии является достижение полного контроля симптомов заболевания и высокого качества жизни, сравнимого с общей популяцией. На данный момент в России из современных патогенетических препаратов долгосрочной профилактики для пациентов с НАО зарегистрированы ланаделумаб и ингибитор С1-эстеразы человека для подкожного введения. Оба препарата включены в последний пересмотр федеральных клинических рекомендаций [10], однако только ланаделумаб доступен в рутинной практике, так как С1-ингибитор для подкожного введения не ввезён на территорию нашей страны.

Ланаделумаб — полностью человеческое моноклональное антитело, подавляющее активность калликреина в плазме крови (IgG1/κ-лёгкая цепь), предназначено для подкожного введения. Препарат зарегистрирован для долгосрочной профилактики НАО и не имеет показаний для лечения острых атак. На старте терапии препарат назначают в дозе 300 мг каждые 2 недели, однако при достижении хорошего контроля над заболеванием (отсутствие атак) возможно удлинение интервала между введениями до 4 недель [11–13].

Согласно резолюции Совета экспертов [14], а также последнему пересмотру проекта федеральных клинических рекомендаций по ведению пациентов с НАО (планируемая дата выхода утверждённых обновлений — 2023 год) [10], ланаделумаб рекомендуется назначать пациентам с тяжёлым течением заболевания в случае неэффективности и/или наличия противопоказаний к другим препаратам долгосрочной профилактики. Ланаделумаб является терапией первой линии у детей старше 12 лет и предпочтительным к назначению у молодых женщин в возрасте от 18 до 45 лет (кроме тех случаев, когда женщина беременна или кормит грудью, ввиду отсутствия данных о безопасности терапии).

Ланаделумаб продемонстрировал высокую эффективность и безопасность в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом

клиническом исследовании III фазы HELP (Hereditary Angioedema Long-term Prophylaxis — Длительная профилактическая терапия НАО), в которое было включено 125 пациентов, что достаточно много для орфанного заболевания [15]. Открытая расширенная фаза исследования HELP OLE также подтвердила эффективность и безопасность терапии в долгосрочной перспективе [13].

В настоящее время продолжается анализ эффективности и безопасности применения ланаделумаба в реальной клинической практике [16–19], однако ввиду редкости заболевания все исследования проводятся на ограниченных выборках пациентов. До сих пор не проведено исследований эффективности и безопасности ланаделумаба на российской популяции пациентов; также остаётся открытым ряд практических аспектов применения препарата, а именно:

- 1) каким образом осуществлять переход на ланаделумаб, если пациент уже получает долгосрочную профилактику;
- 2) следует ли проводить иначе краткосрочную профилактику у пациентов с полным контролем заболевания на фоне терапии ланаделумабом;
- 3) каким образом осуществлять удлинение интервала между введением ланаделумаба при достижении контроля;
- 4) каким может быть максимальный интервал между введениями;
- 5) как долго сохраняется эффект после отмены препарата.

Именно поэтому проведение двухлетнего неинтервенционного ретроспективного/проспективного исследования по оценке эффективности длительного применения ланаделумаба в рутинной клинической практике в Российской Федерации является крайне актуальным.

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности длительного применения препарата ланаделумаб в реальной клинической практике в Российской Федерации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Данное исследование представляет собой неинтервенционное, ретро-/проспективное одноцентровое с участием пациентов с НАО с дефицитом C1-ингибитора, начавших лечение ланаделумабом в соответствии с действующей инструкцией к препарату. Планируется наблюдение за 30 пациентами на протяжении 24 месяцев.

Представлены промежуточные результаты наблюдения, включающие анализ данных 16 пациентов за период 6 месяцев.

В исследование включены пациенты с диагнозом НАО с дефицитом C1-ингибитора, подтверждённым в соответствии с установленными критериями постановки диагноза [3].

Критерии соответствия

Критерии включения: возраст 12 лет и старше; добровольное предоставление подписанного и датированного (лично или законным представителем) письменного информированного согласия на участие в исследовании; применение ланаделумаба в соответствии с действующей инструкцией к препарату; принятое заранее (независимо от дальнейшего включения в исследование) решение о применении ланаделумаба; наличие информации об атаках, связанных с НАО, за предыдущие 6 месяцев.

Дополнительные критерии: в случае ретроспективного включения к вышеуказанным критериям добавлялись наличие информации о показателях, оцениваемых в исследовании; наличие информации о нежелательных явлениях и медицинских вмешательствах за всё время с момента начала терапии ланаделумабом.

Критерии исключения: неспособность предоставить подписанное и датированное письменное информированное согласие; наличие противопоказаний к лечению ланаделумабом в соответствии с действующей инструкцией к препарату; беременность или грудное вскармливание; текущее или планируемое участие в других интервенционных исследованиях.

Условия проведения

Исследование проводится на базе клиники ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, являющейся сертифицированным референс-центром по оказанию помощи пациентам с АО международной сети ACARE.

В связи с большой протяжённостью территории Российской Федерации и, соответственно, удалённым проживанием пациентов исследование проводится при поддержке экспертов, имеющих опыт в ведении пациентов с НАО, других центров: Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии Департамента здравоохранения города Москвы при ФГБУ «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения города Москвы (Московский референс-центр по оказанию помощи пациентам с АО международной сети ACARE); ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России; БУЗ Вологодской области «Вологодская областная клиническая больница»; ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии».

Источники данных

Источником ретроспективных данных были амбулаторные карты пациентов. Проспективные данные собираются на контрольных визитах в соответствии с протоколом исследования. Все данные заносятся в индивидуальные регистрационные карты.

Продолжительность исследования

Исследование продолжается с декабря 2021 года по настоящее время. Планируется наблюдение за пациентами на протяжении 24 месяцев. Контрольные точки наблюдения: 3 месяца, 6 месяцев, 12 месяцев, 24 месяца (за исключением случаев досрочного окончания участия в исследовании).

В настоящей статье представлены данные о первых 16 включённых пациентах за полугодовой (6 месяцев) период наблюдения.

Описание медицинского вмешательства

В неинтервенционное исследование включали пациентов, которым был назначен ланаделумаб в рутинной практике. В соответствии с критериями включения в исследование в декабре 2021 года были включены первые 16 пациентов. К этому моменту все пациенты уже получали терапию ланаделумабом, при этом по каждому из них велась подробная медицинская документация, позволяющая использовать данные, полученные ретроспективно.

Оценка эффективности и безопасности проводится с помощью анкет, заполняемых в точках контроля: фиксируются частота атак, частота применения препаратов для купирования АО, нежелательные явления, медицинские вмешательства. В качестве дополнительных метрик используются инструменты PRO (patient-reported outcome — исходы, сообщаемые пациентами); табл. 1.

Опросник AE-QoL (Angioedema quality of life — оценка качества жизни пациента с АО) оценивает период в 4 недели и включает в себя 17 вопросов, на каждый из которых предлагается 5 вариантов ответов (оцениваются от 0 до 4 баллов). В итоге пациент набирает общую сумму баллов, которая переводится в столбальную шкалу. Минимальный и максимальный балл — 0 и 100 соответственно (чем больше балл, тем больше бремя болезни) [10].

AAS28 (Angioedema activity score 28 — шкала активности АО 28) [10] представляет собой ежедневный опросник, в котором пациенты проспективно фиксируют наличие или отсутствие АО в течение последних 24 часов. В случае рецидива АО пациенты отвечают на 5 дополнительных вопросов, каждый из которых оценивается от 0 до 3 баллов. Таким образом, минимальная и максимальная ежедневная оценка может составлять от 0 до 15 баллов соответственно. Итоговые суммарные данные за 4 недели, обозначаемые AAS28, позволяют сделать заключение об активности заболевания [10].

Шкала HAE-AS (HAE activity score — шкала активности НАО) [10] создана для ретроспективной оценки заболевания и оценивает период 6 месяцев [10]. Опросник состоит из 12 вопросов, каждому ответу соответствует определённое количество баллов. Итоговый результат получается путём суммирования баллов и может варьировать от 0 до 30 баллов (чем больше баллов, тем более активное течение заболевания) [10].

Опросник AECT (Angioedema control test — тест-контроль АО) [10] состоит из 4 вопросов, на каждый из которых имеется 5 возможных вариантов ответа (оцениваются от 0 до 4 баллов). Сумма баллов может составлять от 0 до 16. Пороговым значением контроля является 10 (если результат превышает или равен 10 баллам, контроль оценивается как хороший, если меньше — как плохой) [10].

Основной исход исследования

В ходе исследования выполнена клиническая характеристика исследуемой группы больных с оценкой активности заболевания до терапии и на её фоне; представлен собственный алгоритм удлинения интервалов введения исследуемого препарата; описаны медицинские вмешательства на фоне терапии; зафиксированы нежелательные явления на фоне терапии ланаделумабом; оценена возможность самостоятельного применения ланаделумаба пациентами.

Таблица 1. Сравнительная характеристика шкал и опросников, применяемых для оценки тяжести течения наследственного ангиоотёка [10]

Table 1. Comparative characteristics of scales and questionnaires used to assess the severity of hereditary angioedema [10]

Параметр	AAS28	HAE-AS	AECT	AE-QoL
Оригинальное английское название	Angioedema activity score 28	HAE activity score	Angioedema control test	Angioedema quality of life
Русское название	Шкала активности АО 28	Шкала активности НАО	Тест-контроль АО	Оценка качества жизни пациента с АО
Оцениваемый период	4 недели	6 месяцев	4 недели / 3 месяца	4 недели
Метод заполнения	Проспективный	Ретроспективный	Ретроспективный	Ретроспективный
Предмет оценки	Частота и продолжительность АО	Частота и продолжительность АО	Контроль заболевания	Воздействие заболевания на качество жизни пациента

Примечание. НАО — наследственный ангиоотёк; АО — ангиоотёк.

Note: HAE — hereditary angioedema; AO — angioedema.

Анализ в подгруппах

Анализ в подгруппах не проводился.

Методы регистрации исходов

Нами проанализированы медицинские карты включённых в исследование пациентов за полугодовой (6 месяцев) период до инициации терапии ланаделумабом и за период с момента инициации терапии данным препаратом. Все исследуемые параметры вносили в индивидуальные регистрационные карты.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА, протокол № 12 от 12.06.2021.

Статистический анализ

С помощью программного обеспечения для статистической обработки данных, включая IBM SPSS Statistics (США), RStudio (США), MS Excel (США), выполнен описательный и сравнительный статистический анализ данных; результаты представлены в виде сводных таблиц и графиков.

Сравнительный анализ количественных данных производили с использованием рангового теста Уилкоксона. Разница считалась статистически значимой при $p < 0,05$.

В связи с тем, что НАО представляет собой орфанное заболевание, и пациенты с НАО встречаются в общей популяции крайне редко, предварительный расчёт выборки не представлялся возможным.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование включено 16 пациентов, из них 13 (81%) пациентов женского пола, 3 (19%) — мужского. Средний возраст пациентов на этапе старта терапии — 29,9 (минимальный — 13, максимальный — 47) лет. На момент старта терапии 13 (81%) включённых в исследование пациентов были взрослыми, 3 (19%) — подростками в возрасте от 12 до 17 лет. У всех включённых пациентов диагностирован НАО с дефицитом С1-ингибитора I типа. Более подробные сведения о включённых в исследование пациентах представлены в табл. 2.

Основные результаты исследования

Ранее все включённые в исследование пациенты получали с целью долгосрочной профилактики следующие препараты: только транексамовую кислоту в анамнезе ($n=3$), два разных препарата для долгосрочной профилактики ($n=9$), три разных препарата для долгосрочной профилактики ($n=3$), четыре разных препарата

Таблица 2. Сведения о пациентах, включённых в исследование

Table 2. Data about patients enrolled in the study

Пациент	Центр	Возраст*, лет	Пол	Тип	Рост, см	Вес, кг	ИМТ, кг/м ²
01	Москва	42	ж	I	1,65	73	26,81
02	Москва	22	ж	I	1,75	65	21,22
03	Новосибирская область	47	ж	I	1,59	76,5	30,26
04	Хабаровская область	17	м	I	1,73	62	20,72
05	Московская область	44	ж	I	1,63	93	35,00
06	Тверская область	30	ж	I	1,64	83	30,86
07	Саратовская область	13	ж	I	1,64	49	18,22
08	Саратовская область	37	м	I	1,81	85	25,95
09	Тамбовская область	22	ж	I	1,68	84	29,76
10	Калининградская область	19	ж	I	1,68	53	18,78
11	Московская область	38	ж	I	1,73	62	20,72
12	Краснодарский край	14	ж	I	1,68	50	17,72
13	Вологодская область	47	ж	I	1,74	87	28,74
14	Новосибирская область	29	ж	I	1,61	53	20,45
15	Ставропольский край	23	ж	I	1,65	57	20,94
16	Москва	34	м	I	1,83	90	26,87

Примечание. * Возраст на момент старта терапии. ИМТ — индекс массы тела.

Note: * Age at the time of start therapy. ИМТ — body mass index.

для долгосрочной профилактики ($n=1$). Более подробная информация представлена в табл. 3. На момент инициации терапии ланаделумабом 11 (69%) пациентов получали долгосрочную профилактику одним из возможных препаратов (см. табл. 3).

У всех пациентов была отменена исходная терапия после инициации терапии ланаделумабом. Основной причиной перехода на терапию новым препаратом для большинства больных был недостаточный эффект от проводимого лечения. У 4 пациентов исходная терапия была отменена сразу в день инициации ланаделумаба. У 3/4 пациентов одномоментный переход с исходного варианта терапии на ланаделумаб не привёл к развитию АО. У 1 пациента на 4-й день развился АО, который был купирован икатибантом.

Была проанализирована способность пациентов к самостоятельному применению препарата. Во время первого введения ланаделумаба 8 (50%) пациентов, включая одного подростка, были обучены технике самостоятельного введения. Все пациенты смогли выполнить манипуляцию самостоятельно после инструктажа с первого раза. В дальнейшем на протяжении 6 месяцев пациенты выполняли инъекции самостоятельно дома. Транспортировка препарата из места получения осуществлялась самими пациентами (на самолёте — 3; на машине — 3; на поезде — 2) с соблюдением условий хранения, рекомендованных производителем (транспортировка препарата должна осуществляться в условиях холодной цепи). Не зафиксировано ни одного факта утраты препарата. В этой группе пациентов зафиксировано одно отклонение

Таблица 3. Анализ исходной и предшествующей долгосрочной профилактики у пациентов до инициации терапии ланаделумабом
Table 3. Analysis of baseline and prior long-term prophylaxis in patients prior to initiation of lanadelumab therapy

Пациент	Долгосрочная профилактика, эффект					
	Исходная		Предшествующая			
	Препарат на момент включения	Отмена терапии после инициации ланаделумаба	Транексамовая кислота	Даназол	Прогестины	Ингибитор С1-эстеразы человека
01	Не было	н/п	Нет	Нет	Неполный	Неполный
02	Ингибитор С1-эстеразы человека 1000 ЕД 2 раза/нед	Сразу	Нет	Нет	-	Неполный
03	Даназол 200 мг/сут	Сразу	Нет	Неполный	-	Неполный
04	Ингибитор С1-эстеразы человека 1000 ЕД 2 раза/нед	Сразу	Нет	-	-	Неполный
05	Даназол 200 мг/сут	Постепенно	Нет	Неполный	-	-
06	Не было	н/п	Нет	-	Неполный	-
07	Транексамовая кислота 1500 мг 3 раза/день	Сразу	Неполный	-	-	-
08	Даназол 200 мг/сут	Постепенно	Неполный	Неполный	-	-
09	Не было	н/п	Нет	-	Нет	-
10	Ингибитор С1-эстеразы человека 1000 МЕ 1 раз/нед	Постепенно	Нет	-	-	Неполный
11	Транексамовая кислота 2250 мг/сут	Постепенно	Неполный	-	Нет	-
12	Транексамовая кислота 2000 мг/сут	Постепенно	Неполный	-	-	-
13	Транексамовая кислота 1500 мг/сут	Постепенно	Неполный	-	-	-
14	Не было	н/п	Нет	-	Нет	-
15	Не было	н/п	Нет	-	Нет	-
16	Ингибитор С1-эстеразы человека	Постепенно	Нет	Нет	-	Нет

Примечание. н/п — неприменимо; прочерки означают, что пациент не получал никогда данную терапию.

Note: н/п — not applicable; dashes indicate that the patient has never received this therapy.

от назначенного режима введения (пациентка забыла про назначенный день). Остальные 8 пациентов получали препарат в клинике (что связано с условиями обеспечения, не позволяющими выдать препарат на руки, в отдельных городах).

Вынуждены были отклониться от назначенного протокола введения 3 пациента: один пациент не смог осуществить визит в клинику из-за обострения сопутствующего заболевания (подагра); второй не получил лечения в срок в связи с графиком работы клиники, где хранился препарат, в праздничные дни, третий — в связи с собственным графиком работы.

Всем включённым в исследование пациентам ланаделумаб изначально был назначен в режиме 300 мг 1 раз в 14 дней. Все пациенты получали терапию в этом режиме вне зависимости от эффекта (за исключением одной пациентки, которая не смогла получить инъекцию в связи с закрытием клиники на праздничные дни). После достижения контроля заболевания были предприняты попытки увеличения интервала между введениями. Учитывая, что исследование проводилось в рутинной клинической практике, а также в условиях отсутствия рекомендаций по схеме увеличения интервала в инструкции к препарату, протокол изменения схемы введения был индивидуальным. В 8 случаях интервал между введениями увеличился сразу на 7 дней.

На сегодняшний день (спустя 6 месяцев от инициации терапии) 5 (31,25%) пациентов получают терапию в режиме 1 раз в 14 дней, остальным 11 (68,75%) пациентам удалось удлинить интервал введения в диапазоне от 17 до 36 дней.

До инициации терапии ланаделумабом средняя частота атак у пациентов составляла 10 в месяц на пациента (минимально — 1; максимально — 17). Потребность в препаратах для купирования АО до инициации терапии

составляла 4,7 на пациента в месяц (минимально — 1; максимально — 8). После 6 месяцев терапии эти значения составили 0,26 (минимально — 0; максимально — 0,83) и 0,09 (минимально — 0; максимально — 0,33) соответственно. Для обоих параметров разница была статистически значимой ($p < 0,001$). Не имели ни одной атаки НАО на протяжении 6 месяцев после инициации терапии 10 пациентов.

Для пациентов старше 18 лет оценивались показатели PRO до инициации терапии и спустя 3 и 6 месяцев от начала терапии ($n=13$). Среднее значение баллов по опроснику HAE-AS спустя 6 месяцев от инициации терапии уменьшилось с 16,2 баллов (минимально — 5; максимально — 23) до 2,3 (минимально — 0 баллов; максимально — 6 баллов). Эта разница была статистически значимой ($p < 0,001$).

Средний показатель АЕСТ до инициации терапии составлял 5,6 баллов, что соответствовало плохому контролю заболевания (минимально — 0; максимально — 13 баллов). Через 3 месяца от начала терапии значение АЕСТ улучшилось до 14,2 баллов, что соответствует хорошему контролю заболевания ($p < 0,001$). Среднее значение АЕСТ после 6 месяцев терапии ланаделумабом составило 15,1 баллов. Не отмечено статистически значимой разницы между результатами контроля в точках 3 и 6 месяцев ($p=0,077$). Хороший контроль заболевания отмечался у всех 13 пациентов как после 3 месяцев, так и после 6 месяцев от начала терапии. Полный контроль над активностью заболевания (16 баллов из 16 возможных) отмечен у 7/13 взрослых пациентов спустя 6 месяцев от начала терапии (рис. 1).

После 6 месяцев терапии показатель качества жизни по опроснику AE-QoL значительно улучшился: средний балл снизился с 68 баллов (минимально — 17; максимально — 82) до 19 (минимально — 1; максимально — 54), $p < 0,001$ (рис. 2).

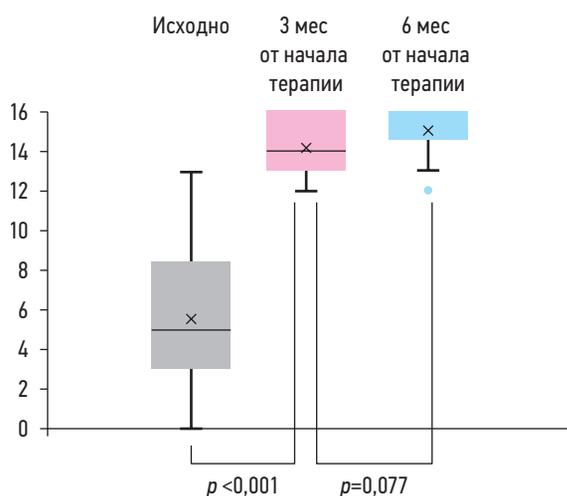


Рис. 1. Оценка контроля заболевания с помощью АЕСТ до терапии ланаделумабом и на фоне терапии ($n=13$).

Fig. 1. Assessment of disease control with AECT before and during therapy with lanadelumab ($n=13$).

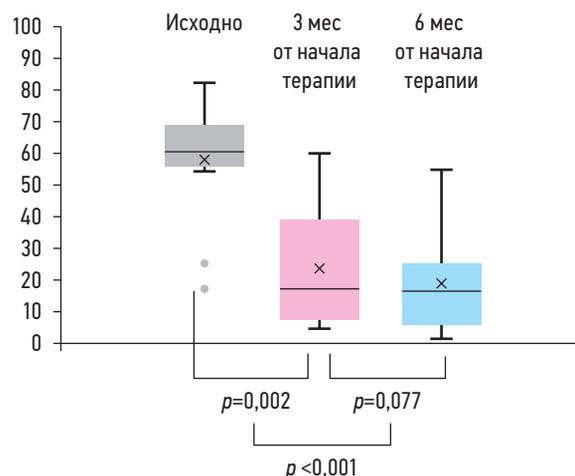


Рис. 2. Значение AE-QoL до инициации и на фоне терапии ланаделумабом.

Fig. 2. AE-QoL value before and during therapy with lanadelumab.

За 6 месяцев от инициации терапии 7 (43%) пациентов перенесли медицинские, стоматологические и косметологические вмешательства, которые могли представлять собой потенциальные триггеры НАО. Всего зафиксировано 21 вмешательство у 7 пациентов. Не зарегистрировано ни одного случая АО после вмешательств, несмотря на то, что краткосрочная профилактика (ингибитор С1-эстеразы человека 1000 МЕ внутривенно) была проведена только у 1 пациента. Более подробные данные представлены в табл. 4.

Нежелательные явления

На протяжении исследования зарегистрировано 4 нежелательных явления, из них 3 отмечены как вероятно связанные с препаратом, однако все они описаны в инструкции к препарату и квалифицированы как лёгкие. У 1 пациентки отмечено серьёзное нежелательное явление, однако оно не классифицировалось как связанное с терапией. Ни один случай развившегося нежелательного явления не привёл к отмене терапии. Более подробная информация представлена в табл. 5.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В ходе проведённого исследования подтверждена эффективность ланаделумаба в качестве препарата для долгосрочной профилактики у пациентов с НАО с дефицитом

С1-ингибитора. Продemonстрировано не только снижение количества атак и потребности в терапии для купирования симптомов, но и повышение качества жизни пациентов. Безопасность терапии подтверждается отсутствием серьёзных нежелательных явлений, связанных с использованием ланаделумаба.

Обсуждение основного результата исследования

Эффективность и безопасность терапии ланаделумабом подтверждена в двойном слепом рандомизированном исследовании; в этом же исследовании определён наиболее рациональный режим введения препарата — 300 мг подкожно 1 раз в 14 дней [11].

На сегодняшний день некоторые страны (Канада, Германия, Франция) опубликовали данные о применении ланаделумаба в реальной клинической практике [18, 20]. Ценность представленной работы заключается в том, что мы впервые проводим исследование ланаделумаба на российской когорте больных.

Большую часть пациентов, включённых в наше исследование, составили пациенты женского пола (81%). Это связано с тем, что до появления ланаделумаба наиболее эффективным препаратом долгосрочной профилактики являлся даназол, и только пациенты мужского пола, как правило, хорошо переносили данный вид терапии [21]. У пациентов женского пола применение даназола связано с большим риском развития нежелательных явлений, поэтому пациенткам с НАО

Таблица 4. Медицинские, стоматологические и косметологические вмешательства, проведённые за 6 месяцев на фоне терапии ланаделумабом

Table 4. Medical, dental and cosmetologic interventions performed during 6 months during lanadelumab therapy

Вид вмешательства	Число вмешательств	Предшествующая краткосрочная профилактика	Ангиоотёки
Стоматологическое	16	0	0
Гастроскопия	3	1	0
Косметологическое (чистка лица, перманентный макияж)	2	0	0

Таблица 5. Зарегистрированные нежелательные явления

Table 5. Reported adverse events

Нежелательные явления на введение ланаделумаба	Пациент	Степень тяжести	Связь с препаратом	Исход	Примечание
Мелкопапулёзная сыпь в течение суток после введения	07	Лёгкая	Вероятно, связана	Продолжается и воспроизводится	-
Гиперемия в месте введения	15	Лёгкая	Вероятно, связана	Воспроизводится	-
Маточное кровотечение	22	Тяжёлое (госпитализация)	Не связана	Госпитализация	Вероятно, на отмене транексама
Головная боль в день введения	02	Лёгкая	Вероятно, связана	Воспроизводится	-

даже при условии тяжёлого течения заболевания препарат назначался с осторожностью [9].

Исследуемая нами когорта представлена только пациентами с НАО I типа, что связано с гораздо более редкой встречаемостью НАО II типа (при этом тип II не был критерием исключения).

Нами проанализирована предшествующая долгосрочная профилактика у пациентов. Так как снижение частоты АО и контроля над активностью заболевания удалось достигнуть у всех включённых пациентов, можно сделать важный вывод, что неэффективность других опций для долгосрочной профилактики у пациента с НАО не является предиктором неэффективности ланаделумаба.

До сих пор остаётся открытым вопрос, каким образом отменять долгосрочную профилактику другими препаратами при переключении пациентов на терапию ланаделумабом. Так, в нашем исследовании у 1 пациентки, получающей терапию транексамовой кислотой, после её отмены развилось маточное кровотечение. Следовательно, требуется дальнейший сбор и анализ данных об отмене транексамовой кислоты (сроки отмены, необходимость постепенного снижения дозы, нежелательные явления на фоне отмены препарата).

На сегодняшний день инициировано исследование SHAERPA по сбору информации и созданию рекомендаций по отмене даназола и других аттенуированных андрогенов у пациентов с НАО. Исследование O. Faïn и соавт. [18] в подгруппах продемонстрировало, что предшествующая долгосрочная профилактика не влияет на эффективность ланаделумаба.

Ланаделумаб, в соответствии с инструкцией, предназначен для самостоятельного применения. Все наши пациенты, имевшие возможность (в соответствии с регламентом обеспечения препаратом в своём регионе) использовать ланаделумаб самостоятельно в домашних условиях, были обучены технике самостоятельного приготовления и введения препарата. Все пациенты справились с манипуляцией с первого раза и успешно справлялись с ней в дальнейшем. Не зафиксировано ни одного случая утраты препарата при транспортировке. В группе пациентов, проводивших лечение дома, зафиксировано только одно отклонение (1 из 8) от назначенного врачом графика введения препарата (пациентка пропустила день введения). Среди пациентов, вводивших препарат в условиях медицинского учреждения, зафиксировано 3 отклонения от протокола лечения (3 из 8 пациентов). Таким образом, самостоятельное использование препарата ланаделумаб сопряжено с меньшей частотой отклонений от протокола лечения. Однако при дальнейшем переходе на гибкое дозирование необходимо использовать системы динамического наблюдения с целью оценки активности заболевания и качества жизни пациента с последующей коррекцией проводимой терапии. Использование препарата в условиях лечебно-профилактического учреждения увеличивает риск нарушения режима введения, обусловленного

факторами технической возможности посещения врача, и ставит процесс жизненно важной терапии в зависимость от внешних факторов.

Начальный рекомендуемый режим введения ланаделумаба — 300 мг 1 раз в 14 дней, однако, согласно инструкции, интервал может быть удлинён до 28 дней. Более того, согласно результатам исследований в реальной клинической практике, возможно удлинение интервала до 1 месяца и даже до 90 дней с сохранением эффективности терапии [18]. На сегодняшний день не описан чёткий алгоритм удлинения интервалов введения препарата. Так, T. Buttgerit и соавт. [20] описывают в своём исследовании, что первые 3 инъекции выполнялись с интервалом 14 дней, затем (при условии полной ремиссии) интервалы удлинялись каждый раз на 3 дня. Для каждого пациента подбирался индивидуальный график введения, обеспечивающий эффективность терапии. Мы в своём исследовании посчитали целесообразным инициировать удлинение интервалов после 6 первых инъекций, так как на 70-й день происходит достижение равновесной концентрации действующего вещества (за исключением вышеописанных случаев отклонения от рекомендованного протокола введения). Мы увеличивали интервал сразу на 7 дней (при условии полной ремиссии), а затем ещё на 7 дней, до 28 дней. В настоящее время мы планируем продолжить подбор индивидуального графика для пациентов. О результатах будет доложено в следующих публикациях.

Самой важной задачей исследования было оценить эффективность ланаделумаба в качестве препарата долгосрочной профилактики. Как и предыдущим исследователям, нам удалось продемонстрировать высокую эффективность терапии ланаделумабом, которая была отмечена уже спустя 3 месяца от начала терапии и сохранялась на протяжении последующих 3 месяцев до следующего визита. Значительное снижение частоты АО вплоть до полной ремиссии у 10 пациентов имеет существенные преимущества в долгосрочной перспективе, несмотря на высокую стоимость препарата: пациенты не нуждались в препаратах для купирования атак, не пропускали работу и учёбу из-за нетрудоспособности, не обращались в лечебные учреждения, не требовали госпитализаций. Возможно, достигнутый контроль на фоне терапии ланаделумабом позволит также минимизировать затраты на краткосрочную профилактику и сделает безопасными экстренные инвазивные манипуляции, сопряжённые с риском фатального исхода в условиях недоступности необходимой профилактической терапии. Однако эти данные ещё требуют уточнения.

Интересно, что уровень контроля над симптомами заболевания статистически значимо улучшился (по АЕСТ, см. рис. 1) спустя 3 месяца от начала терапии по сравнению с данными до начала терапии, при этом не отмечено статистически значимой разницы по данному показателю между 3-м и 6-м месяцами терапии. Это говорит о том, что терапия исследуемым препаратом позволяет

практически сразу обеспечить контроль заболевания и поддерживать его на достигнутом уровне, при этом более выраженная разница показателей качества жизни пациентов отмечена к 6-му месяцу терапии (см. рис. 2): всё связано с тем, что качество жизни пациентов страдает не только от непосредственного влияния АО, но и от ожидания их появления, что находит отражение в дневниках.

Как было продемонстрировано ранее, препарат имеет высокий профиль безопасности [11, 13]. В нашем исследовании зарегистрированы только лёгкие нежелательные явления, ранее описанные в инструкции. Данные нежелательные явления также не препятствуют самостоятельному применению терапии.

Ограничения исследования

Учитывая, что НАО — это орфанное заболевание, предварительный расчёт выборки не осуществлялся. В исследовании были включены все пациенты с НАО с дефицитом C1-ингибитора, соответствующие критериям включения, в связи с чем выборка участников исследования не может считаться в должной степени репрезентативной, что ограничивает возможность экстраполировать полученные результаты и их интерпретацию на генеральную совокупность аналогичных пациентов за пределами исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные рекомендации по лечению НАО определяют цели лечения данного заболевания: полное отсутствие приступов, полный контроль болезни и неизменное качество жизни. Зарегистрированный в 2017 году в мире и в 2021 году в России препарат ланаделумаб позволяет в полной мере достичь этих целей. Препарат обладает удобным режимом приёма и высоким профилем безопасности.

Нами инициировано первое исследование ланаделумаба в России в рутинной клинической практике. В данной статье представлены промежуточные результаты наблюдения за течением НАО у 16 пациентов на протяжении 6 месяцев терапии. Представлены не только данные, подтверждающие ранее доказанную эффективность

и безопасность, но и данные о методике коррекции интервалов введения препарата, о проведённых вмешательствах на фоне терапии и данные, подтверждающие возможность самостоятельного применения препарата пациентами в домашних условиях. В настоящее время продолжается сбор данных, к текущему моменту включено 30 пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: И.А. Манто, Е.А. Латышева, Т.В. Латышева, А.Ю. Щербина — концепция и дизайн исследования; И.А. Манто, Е.А. Латышева, Е.Н. Бобрикова, Д.С. Фомина, Е.А. Викторова, Е.М. Грачева, Л.В. Алешина, Д.В. Демина — сбор материала; И.А. Манто — обработка материала, статистический анализ; И.А. Манто, Е.А. Латышева — написание текста; Е.А. Латышева, Т.В. Латышева — редактирование.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. I.A. Manto, E.A. Latysheva, T.V. Latysheva, A.Yu. Shcherbina — study concept and design; I.A. Manto, E.A. Latysheva, E.N. Bobrikova, D.S. Fomina, E.A. Viktorova, E.M. Gracheva, L.V. Aleshina, D.V. Demina — data collection; I.A. Manto — data processing, statistical analysis; I.A. Manto, E.A. Latysheva — writing the text; E.A. Latysheva, T.V. Latysheva — editing.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ayygören-Pürsün E., Magerl M., Maetzel A., Maurer M. Epidemiology of bradykinin-mediated angioedema: A systematic investigation of epidemiological studies // *Orphanet J Rare Dis*. 2018. Vol. 13, N 1. P. 73. doi: 10.1186/s13023-018-0815-5
2. Cicardi M., Aberer W., Banerji A., et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: Consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group // *Allergy*. 2014. Vol. 69, N 5. P. 602–616. doi: 10.1111/all.12380
3. Близнец Е.А., Викторова Е.А., Вишнева Е.А., и др. Наследственный ангиоотёк. Клинические рекомендации // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18, № 2. С. 77–114.
4. Li H.H., Mycroft S., Christiansen S., et al. Subcutaneous C1-esterase inhibitor to prevent hereditary angioedema attacks: Safety findings from the COMPACT trial // *Allergy Asthma Proc*. 2018. Vol. 39, N 5. P. 365–370. doi: 10.2500/aap.2018.39.4164
5. Lumry W.R., Li H.H., Levy J.R., et al. Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B2 receptor antagonist icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: The FAST-3 trial // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011. Vol. 107, N 6. P. 529–537. doi: 10.1016/j.anai.2011.08.015
6. Craig T., Shapiro R., Vegh A., et al. Efficacy and safety of an intravenous C1-inhibitor concentrate for long-term prophylaxis in

- hereditary angioedema // *Allergy Rhinol (Providence)*. 2017. Vol. 8, N 1. P. 13–19. doi: 10.2500/ar.2017.8.0192
7. Syed Y.Y. Lanadelumab: First Global Approval // *Drugs*. 2018. Vol. 78, N 15. P. 1633–1637. doi: 10.1007/s40265-018-0987-2
8. Aygören-Pürsün E., Bygum A., Grivcheva-Panovska V., et al. Oral plasma kallikrein inhibitor for prophylaxis in hereditary angioedema // *N Engl J Med*. 2018. Vol. 379, N 4. P. 352–362. doi: 10.1056/NEJMoa1716995
9. Maurer M., Magerl M., Betschel S., et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema: The 2021 revision and update // *Allergy*. 2022. Vol. 744, N 7. P. 1961–1990. doi: 10.1111/all.15214
10. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ). Официальный сайт [интернет]. Проект клинических рекомендаций. Наследственный ангионевротический отёк. 2022. Режим доступа: https://raaci.ru/education/clinic_recomendations/102.html. Дата обращения: 15.03.2023.
11. Banerji A., Riedl M.A., Bernstein J.A., et al. Effect of lanadelumab compared with placebo on prevention of hereditary angioedema attacks // *JAMA*. 2018. Vol. 320, N 20. P. 2108–2121. doi: 10.1001/jama.2018.16773
12. Riedl M.A., Bernstein J.A., Craig T., et al. An open-label study to evaluate the long-term safety and efficacy of lanadelumab for prevention of attacks in hereditary angioedema: Design of the HELP study extension // *Clin Transl Allergy*. 2017. N 7. P. 36. doi: 10.1186/s13601-017-0172-9
13. Banerji A., Bernstein J.A., Johnston D.T., et al. Long-term prevention of hereditary angioedema attacks with lanadelumab: The HELP OLE Study // *Allergy*. 2021. Vol. 77, N 3. P. 979–990. doi: 10.1111/all.15011
14. Бодня О.С., Демина Д.В., Кузьменко Н.Б., и др. Долгосрочная профилактика наследственного ангиоотёка в России: Резолюция Совета экспертов // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18, № 3. С. 126–130.
15. Riedl M.A., Maurer M., Bernstein J.A., et al. Lanadelumab demonstrates rapid and sustained prevention of hereditary angioedema attacks // *Allergy*. 2020. Vol. 75, N 11. P. 2879–2887. doi: 10.1111/all.14416
16. Dorr A.D., Chopra C., Coulter T.I., et al. Lanadelumab for the prevention of hereditary angioedema attacks: A real-world UK audit // *Allergy*. 2023. Vol. 78, N 5. P. 1369–1371. doi: 10.1111/all.15620
17. Martinez-Saguer I., Knop J., Flemming A., et al. Real World treatment patterns of hereditary angioedema with lanadelumab in Germany: A prescription data analysis // *J Dtsch Dermatol Ges*. 2022. Vol. 20, N 8. P. 1127–1129. doi: 10.1111/ddg.14785
18. Fain O., Du-Thanh A., Gobert D., et al. Long-term prophylaxis with lanadelumab for HAE: Authorization for temporary use in France // *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2022. Vol. 18, N 1. P. 30. doi: 10.1186/s13223-022-00664-4
19. Iaboni A., Kanani A., Lacuesta G., et al. Impact of lanadelumab in hereditary angioedema: A case series of 12 patients in Canada // *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2021. Vol. 17, N 1. P. 78. doi: 10.1186/s13223-021-00579-6
20. Buttgerit T., Vera C., Weller K., et al. Lanadelumab efficacy, safety, and injection interval extension in HAE: A real-life study // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021. Vol. 9, N 10. P. 3744–3751. doi: 10.1016/j.jaip.2021.04.072
21. Maurer M., Magerl M. Long-term prophylaxis of hereditary angioedema with androgen derivatives: A critical appraisal and potential alternatives // *J Dtsch. Dermatol Ges*. 2011. Vol. 9, N 2. P. 99–107. doi: 10.1111/j.1610-0387.2010.07546.x

REFERENCES

1. Aygören-Pürsün E, Magerl M, Maetzel A, Maurer M. Epidemiology of bradykinin-mediated angioedema: A systematic investigation of epidemiological studies. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):73. doi: 10.1186/s13023-018-0815-5
2. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: Consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. 2014;69(5):602–616. doi: 10.1111/all.12380
3. Bliznec EA, Viktorova EA, Vishneva EA, et al. Hereditary angioedema. Clinical guidelines. *Russian Journal of Allergy*. 2021; 18(2):77–114. (In Russ).
4. Li HH, Mycroft S, Christiansen S, et al. Subcutaneous C1-esterase inhibitor to prevent hereditary angioedema attacks: Safety findings from the COMPACT trial. *Allergy Asthma Proc*. 2018;39(5):365–370. doi: 10.2500/aap.2018.39.4164
5. Lumry WR, Li HH, Levy RJ, et al. Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B2 receptor antagonist icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: The FAST-3 trial. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;107(6):529–537. doi: 10.1016/j.anai.2011.08.015
6. Craig T, Shapiro R, Vegh A, et al. Efficacy and safety of an intravenous C1-inhibitor concentrate for long-term prophylaxis in hereditary angioedema. *Allergy Rhinol (Providence)*. 2017;8(1):13–19. doi: 10.2500/ar.2017.8.0192
7. Syed YY. Lanadelumab: First Global Approval. *Drugs*. 2018; 78(15):1633–1637. doi: 10.1007/s40265-018-0987-2
8. Aygören-Pürsün E, Bygum A, Grivcheva-Panovska V, et al. Oral plasma kallikrein inhibitor for prophylaxis in hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2018;379(4):352–362. doi: 10.1056/NEJMoa1716995
9. Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema: The 2021 revision and update. *Allergy*. 2022;77(7):1961–1990. doi: 10.1111/all.15214.
10. Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists (RAAKI). Official website [Internet]. Draft clinical recommendations. Hereditary angioedema. 2022. (In Russ). Available from: https://raaci.ru/education/clinic_recomendations/102.html. Accessed: 15.03.2023.
11. Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, et al. Effect of lanadelumab compared with placebo on prevention of hereditary angioedema attacks. *JAMA*. 2018;320(20):2108–2121. doi: 10.1001/jama.2018.16773
12. Riedl MA, Bernstein JA, Craig T, et al. An open-label study to evaluate the long-term safety and efficacy of lanadelumab for prevention of attacks in hereditary angioedema: Design of the HELP study extension. *Clin Transl Allergy*. 2017;(7):36. doi: 10.1186/s13601-017-0172-9
13. Banerji A, Bernstein JA, Johnston DT, et al. Long-term prevention of hereditary angioedema attacks with lanadelumab: The HELP OLE Study. *Allergy*. 2022;77(3):979–990. doi: 10.1111/all.15011

14. Bodnya OS, Demina DV, Kuz'menko NB, et al. Long-term prophylaxis therapy in patients with hereditary angioedema in Russia: Resolution of the expert Council. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(3):126–130. (In Russ). doi: 10.36691/RJA1485
15. Riedl MA, Maurer M, Bernstein JA, et al. Lanadelumab demonstrates rapid and sustained prevention of hereditary angioedema attacks. *Allergy*. 2020;75(11):2879–2887. doi: 10.1111/all.14416
16. Dorr AD, Chopra C, Coulter TI, et al. Lanadelumab for the prevention of hereditary angioedema attacks: A real-world UK audit. *Allergy*. 2023;78(5):1369–1371. doi: 10.1111/all.15620
17. Martinez-Saguer I, Knop J, Flemming A, et al. Real World treatment patterns of hereditary angioedema with lanadelumab in Germany: A prescription data analysis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2022;20(8):1127–1129. doi: 10.1111/ddg.14785

18. Fain O, Du-Thanh A, Gobert D, et al. Long-term prophylaxis with lanadelumab for HAE: Authorization for temporary use in France. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2022;18(1):30. doi: 10.1186/s13223-022-00664-4
19. Iaboni A, Kanani A, Lacuesta G, et al. Impact of lanadelumab in hereditary angioedema: A case series of 12 patients in Canada. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2021;17(1):78. doi: 10.1186/s13223-021-00579-6
20. Buttgereit T, Vera C, Weller K, et al. Lanadelumab efficacy, safety, and injection interval extension in HAE: A real-life study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(10):3744–3751. doi: 10.1016/j.jaip.2021.04.072
21. Maurer M, Magerl M. Long-term prophylaxis of hereditary angioedema with androgen derivatives: A critical appraisal and potential alternatives. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2011;9(2):99–107. doi: 10.1111/j.1610-0387.2010.07546.x

ОБ АВТОРАХ

* **Манто Ирина Александровна**, науч. сотр.;
адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6432-394X>;
eLibrary SPIN: 7944-5159; e-mail: irina.manto@yandex.ru

Латышева Елена Александровна, д-р мед. наук,
вед. науч. сотр.;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1606-205X>;
eLibrary SPIN: 2063-7973; e-mail: ealat@mail.ru

Алешина Любовь Валерьевна, канд. мед. наук;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3281-7379>;
eLibrary SPIN: 7650-6647; e-mail: Lubov-sk@mail.ru

Бобрикова Елена Николаевна;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6534-5902>;
eLibrary SPIN: 5806-7260; e-mail: elena.bobrikova.69@mail.ru

Викторова Екатерина Андреевна, канд. мед. наук;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2427-1417>;
e-mail: vikat.10@mail.ru

Грачёва Елена Михайловна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0746-4794>;
e-mail: grachevaem11@gmail.com

Демина Дарья Владимировна, канд. мед. наук;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0342-5368>;
eLibrary SPIN: 4793-0879; e-mail: immunology@mail.ru

Фомина Дарья Сергеевна, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5083-6637>;
eLibrary SPIN: 3023-4538; e-mail: daria.s.fomina@gmail.com

Щербина Анна Юрьевна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3113-4939>;
eLibrary SPIN: 6759-0031; e-mail: shcher26@hotmail.com

Латышева Татьяна Васильевна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1508-0640>;
eLibrary SPIN: 8929-7644; e-mail: tvlat@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Irina A. Manto**, MD, Research Associate;
address: 24 Kashirskoye shosse, 115522 Moscow, Russia;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6432-394X>;
eLibrary SPIN: 7944-5159; e-mail: irina.manto@yandex.ru

Elena A. Latysheva, MD, Dr. Sci. (Med.),
Senior Research Associate;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1606-205X>;
eLibrary SPIN: 2063-7973; e-mail: ealat@mail.ru

Liubov V. Aleshina, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3281-7379>;
eLibrary SPIN: 7650-6647; e-mail: Lubov-sk@mail.ru

Elena N. Bobrikova;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6534-5902>;
eLibrary SPIN: 5806-7260; e-mail: elena.bobrikova.69@mail.ru

Ekaterina A. Viktorova, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2427-1417>;
e-mail: vikat.10@mail.ru

Elena M. Gracheva;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0746-4794>;
e-mail: grachevaem11@gmail.com

Darya V. Demina, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0342-5368>;
eLibrary SPIN: 4793-0879; e-mail: immunology@mail.ru

Daria S. Fomina, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5083-6637>;
eLibrary SPIN: 3023-4538; e-mail: daria.s.fomina@gmail.com

Anna Yu. Shcherbina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3113-4939>;
eLibrary SPIN: 6759-0031; e-mail: shcher26@hotmail.com

Tatiana V. Latysheva, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1508-0640>;
eLibrary SPIN: 8929-7644; e-mail: tvlat@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author