

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA8732>

Организация медицинской помощи больным наследственным ангиоотёком и опыт лечения пациентов ланаделумабом в Свердловской области

Г.А. Быкова^{1,3}, Е.К. Бельтюков¹, В.В. Наумова¹, М.Л. Каракина²¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация² Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург, Российская Федерация³ Свердловская областная больница № 2, Екатеринбург, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Наследственный ангиоотёк — редкое аутосомно-доминантное заболевание, проявляющееся отёком кожи и слизистых оболочек, в том числе жизнеугрожающей локализации, в патогенезе которого ключевое значение имеют дефицит C1-ингибитора эстеразы, плазменный калликреин и брадикинин. Основная цель терапии — достижение полного контроля над симптомами заболевания и улучшение качества жизни пациента. В России первым доступным специализированным препаратом для долгосрочной профилактики является ланаделумаб, блокирующий плазменный калликреин.

Цель — показать принципы организации медицинской помощи больным наследственным ангиоотёком в Свердловской области и определить эффективность применения ланаделумаба в реальной клинической практике у пациентов с наследственным ангиоотёком.

Материалы и методы. Нами проведено одноцентровое проспективное неинтервенционное исследование. В Свердловской области в Центре орфанных заболеваний на базе ГАУЗ СО СОКБ № 1 наблюдаются 22 больных наследственным ангиоотёком, включённых в регистр первичных иммунодефицитов. Проведён анализ терапии пациентов. Исследование эффективности ланаделумаба проводилось у 5 пациентов, получавших препарат не менее 4 месяцев. Для оценки эффективности таргетной терапии применялись валидизированные опросники AAS, AECT, AE-QoL.

Результаты. Реализуется образовательная программа для практических врачей по вопросам диагностики и лечения ангиоотёков; внедрён алгоритм диагностики ангиоотёков, что повысило выявляемость больных наследственным ангиоотёком: за последние 3,5 года число таких пациентов возросло вдвое (с 11 во второй половине 2019 года до 22 пациентов в 2023 году). Организована школа для обучения пациентов. С декабря 2021 года в клиническую практику внедрён ланаделумаб. Все включённые в исследование эффективности ланаделумаба пациенты — лица женского пола. По шкале AAS28 у больных до начала лечения наблюдалась высокая активность заболевания; на фоне терапии отмечалось значительное — примерно в 10 раз — снижение активности заболевания. Положительный эффект наблюдался уже после первого месяца лечения ланаделумабом, а после 4 месяцев терапии активность наследственного ангиоотёка снизилась до нуля. Средний балл по шкале AECT составлял $5,40 \pm 2,41$, что свидетельствовало о неконтролируемом течении заболевания, но к 4-му месяцу терапии был достигнут контроль — $13,60 \pm 2,61$ балла. Качество жизни по шкале AE-QoL статистически значимо улучшилось с 81 до 38% к 4-му месяцу терапии ($p=0,050$).

Заключение. Действующая в Свердловской области система организации медицинской помощи больным наследственным ангиоотёком позволяет улучшить выявляемость патологии и своевременно обеспечивать пациентов специальной фармакотерапией. В условиях реальной клинической практики ланаделумаб значимо снижает активность наследственного ангиоотёка, позволяет достичь контролируемого течения и высокого качества жизни.

Ключевые слова: наследственный ангиоотёк; HAO; ланаделумаб.

Как цитировать

Быкова Г.А., Бельтюков Е.К., Наумова В.В., Каракина М.Л. Организация медицинской помощи больным наследственным ангиоотёком и опыт лечения пациентов ланаделумабом в Свердловской области // *Российский аллергологический журнал*. 2023. Т. 20, № 2. С. 177–186. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA8732>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA8732>

Organization of medical care for patients with hereditary angioedema and experience in treating patients with lanadelumab in the Sverdlovsk region

Galina A. Bykova^{1,3}, Evgeny K. Beltyukov¹, Veronika V. Naumova¹, Marina L. Karakina²

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

² Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Ekaterinburg, Russian Federation

³ Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 2, Ekaterinburg, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Hereditary angioedema is a rare autosomal dominant disease that can cause edema of skin and mucous membranes, including life-threatening localization, in pathogenesis of which plasma kallikrein is also important. The main therapy aim is to achieve complete control over symptoms and improve quality of life. In Russia, the first available specialized drug for long-term prophylaxis is lanadelumab blocking plasma kallikrein.

AIM: The aim is to show principles of medical care for patients with hereditary angioedema in Sverdlovsk region and to determine lanadelumab efficacy in patients with hereditary angioedema in real clinical practice.

MATERIALS AND METHODS: We conducted a single-center prospective non-interventional study. There are 22 patients with hereditary angioedema in register of primary immunodeficiencies in Sverdlovsk region. The analysis of patients' therapy was performed. Lanadelumab efficacy was studied in 5 patients received drug for at least 4 months. The validated questionnaires AAS, AECT, AE-QoL were used to assess lanadelumab efficacy.

RESULTS: Educational program for practitioners and implemented diagnostic algorithm led to increase hereditary angioedema detection: the number of hereditary angioedema patients doubled over past 3.5 years (11 patients in 2019, 22 patients in 2023). School for patients' education was organized. Lanadelumab has been introduced into clinical practice since December 2021. All patients included in lanadelumab efficacy study were female. According to AAS28 scale, patients had high disease activity before and there was an almost 10-fold decrease in disease activity in 4 month of lanadelumab therapy. A positive effect was observed after the first month of treatment with lanadelumab. Hereditary angioedema activity decreased to 0 after 4 months of therapy. The average score on AEST scale was 5.40 ± 2.41 , which indicated an uncontrolled course of hereditary angioedema. By the 4th month of therapy, control was achieved — 13.60 ± 2.61 points on AEST scale. Quality of life on AE-QoL scale improved from 81% to 38% by the 4th month of therapy ($p=0.050$).

CONCLUSION: Current system of medical care for patients with hereditary angioedema in Sverdlovsk Region makes it possible to improve hereditary angioedema detection and provide patients with special pharmacotherapy betimes. Lanadelumab significantly reduces hereditary angioedema activity, allows achieving controlled course and high quality of life in real clinical practice.

Keywords: hereditary angioedema; HAE; lanadelumab.

To cite this article

Bykova GA, Beltyukov EK, Naumova VV, Karakina ML. Organization of medical care for patients with hereditary angioedema and experience in treating patients with lanadelumab in the Sverdlovsk region. *Russian Journal of Allergy*. 2023;20(2):177–186. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA8732>

Список сокращений

МЗ СО — Министерство здравоохранения Свердловской области

НАО — наследственный ангиоотёк

СОБ № 2 — государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная больница № 2», Екатеринбург

СОКБ № 1 — государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург

С1-ИНГ — С1-ингибитор эстеразы

AAS28 (Angioedema activity score 28) — шкала активности ангиоотёков 28 (предполагает проспективное заполнение в течение 28 дней)

AECT (Angioedema control test) — тест-контроль ангиоотёков

AE-QoL (Angioedema quality of life) — оценка качества жизни у пациента с ангиоотёком

HAЕ-AS (HAE activity score) — шкала активности наследственных ангиоотёков

ОБОСНОВАНИЕ

Наследственный ангиоотёк (НАО) — редкое аутосомно-доминантное заболевание, в 95% случаев обусловленное как абсолютным, так и функциональным дефицитом С1-ингибитора эстеразы (С1-ИНГ) в результате мутации гена *SERPING1* [1–3]. К настоящему времени описаны более 450 причинно-значимых мутаций, у 20–25% пациентов мутации в гене *SERPING1* возникают впервые и семейный анамнез отсутствует. Распространённость заболевания — 1:10 000–1:50 000 [4, 5].

С1-ИНГ — полифункциональный фермент, который участвует в регуляции функций системы комплемента, калликреин-кининовой системы, системы свёртывания крови и системы фибринолиза. В результате активации указанных систем происходит расщепление высокомолекулярного кининогена с образованием брадикинина [1, 4]. Под действием брадикинина повышается проницаемость сосудистой стенки с экстравазацией жидкости, что приводит к развитию ангиоотёка.

Клинические проявления заболевания наиболее часто представлены периферическими отёками. Второй по частоте симптом — абдоминальные атаки вследствие ангиоотёка слизистой оболочки кишечника, что проявляется картиной острой кишечной непроходимости, образованием асцита, выраженной гиповолемией, гипотонией [1, 4, 6]. У пациентов с НАО наблюдаются ангиоотёки с фатальной локализацией в области гортани, языка, связочного аппарата и нёбной занавески. В исследованиях показано, что около 50% пациентов с НАО за свою жизнь переносят один или более приступов отёка гортани, которые могут привести к обструкции дыхательных путей, асфиксии и смерти. Согласно данным ряда исследований, до 33% летальных исходов среди пациентов с НАО обусловлены асфиксией в результате ларингеальной атаки [7–9].

Атаки НАО непредсказуемы, что существенно влияет на качество жизни, даже в бессимптомный период [10].

Терапия НАО включает три основных подхода: долгосрочную профилактику, краткосрочную профилактику и купирование ангиоотёка [1, 4, 11].

По рекомендациям Всемирной организации по аллергии и Европейской академии аллергии и клинической иммунологии (The World Allergy Organization / European Academy of Allergy and Clinical Immunology, WAO/EAACI) [12], целями лечения НАО являются достижение полного контроля над заболеванием и нормализация жизни пациентов. В настоящее время это может быть достигнуто только путём длительного профилактического лечения, называемого также долговременной профилактикой.

В декабре 2020 года Советом экспертов в области НАО, а затем и в проекте клинических рекомендаций РААКИ «Наследственный ангиооневротический отёк» были определены критерии назначения долгосрочной профилактики и место препарата ланаделумаб в качестве долгосрочной профилактики у больных НАО с дефицитом С1-ингибитора [4]. Долгосрочная профилактика должна быть индивидуальной и рассматриваться у всех пациентов с НАО I и II типов с учётом активности заболевания, качества жизни пациента, наличия ресурсов здравоохранения и невозможности достижения адекватного контроля с помощью соответствующей терапии по требованию. В качестве критериев принятия решения были рекомендованы следующие опросники и шкалы: AE-QoL (Angioedema quality of life — оценка качества жизни у пациента с ангиоотёком); AAS28 (Angioedema activity score 28 — шкала активности ангиоотёков 28); AECT (Angioedema control test — тест-контроль ангиоотёков); HAE-AS (HAE activity score — шкала активности НАО) [1, 13].

Первой линией долгосрочной профилактики, по рекомендациям WAO/EAACI, является ланаделумаб (уровень доказательности A)¹. Ланаделумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело, блокирующее калликреин плазмы (IgG1/κ-лёгкая цепь) для подкожной инъекции [14]. Ланаделумаб селективно связывает и ингибирует калликреиноопосредованное расщепление высокомолекулярного кининогена и последующее высвобождение

¹ Регистр лекарственных средств России. Ланаделумаб (Lanadelumabum). Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/lanadelumab-4088?ysclid=lgzpu3mpk2184522454>.

брадикинина, тем самым ограничивает образование брадикинина у пациентов с НАО [14, 15].

В настоящее время исследование эффективности и безопасности ланаделумаба у пациентов с НАО в реальной клинической практике является актуальной задачей.

Цель исследования — показать принципы организации медицинской помощи больным НАО в Свердловской области и определить эффективность применения ланаделумаба в реальной клинической практике у пациентов с НАО.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое проспективное неинтервенционное исследование с участием пациентов с НАО, в том числе принимающих ланаделумаб не менее 4 месяцев, включённых в регистр первичных иммунодефицитов Свердловской области.

Критерии соответствия

Критерии включения. В исследование включались взрослые пациенты (18 лет и старше) с подтверждённым диагнозом НАО, подписавшие информированное согласие. Диагноз НАО подтверждался в соответствии с установленными критериями диагностики заболевания [1, 4].

Основные критерии назначения ланаделумаба: значительный отёк в области лица-шеи, особенно с нарушением проходимости дыхательных путей (2 и более в течение последних 3 месяцев); абдоминальные атаки (2 и более в течение последних 3 месяцев); сочетание различных типов жизнеугрожающих атак: например, лицо-шея и абдоминальные атаки (2 и более в течение последних 3 месяцев); выраженные периферические отёки, мешающие обычной жизненной активности, или периферические отёки с выраженным болевым синдром (2 и более ежемесячно на протяжении не менее 3 месяцев или не менее 6 за последние 3 месяца)².

Дополнительные критерии назначения ланаделумаба (для назначения долгосрочной профилактики достаточно наличия одного критерия): отсутствие ответа и/или побочные эффекты от препаратов для купирования, не позволяющие использовать их для купирования острых атак; госпитализации в течение года по экстренным показаниям в связи с атаками, несмотря на использование препаратов неотложной помощи в домашних условиях³.

Ланаделумаб также назначался пациентам с тяжёлым течением НАО и с развитием побочных эффектов или наличием противопоказаний к долгосрочной профилактике другими группами препаратов (проведено до начала исследования). Препарат применялся в соответствии с действующей инструкцией к препарату.

Критерии исключения: отказ пациента; отсутствие подписанного информированного согласия.

Условия проведения

Исследование проводилось на базе Центра орфанных заболеваний ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1» (СОКБ № 1) и ГАУЗ СО «Свердловская областная больница № 2» (СОБ № 2).

Источники данных

Источником ретроспективных данных были амбулаторные карты пациентов, а на проспективном этапе пациенты заполняли опросники AE-QoL, AAS28, AECT. Опросник HAE-AS в исследовании не применялся, т.к. период наблюдения на фоне терапии ланаделумабом был менее 6 месяцев.

Продолжительность исследования

Регистр первичных иммунодефицитов создан в 2017 году, пациенты наблюдаются с момента включения в регистр и по настоящее время. Исследование эффективности ланаделумаба продолжается с декабря 2021 года. Планируется дальнейшее наблюдение за пациентами в течение 12 месяцев. В настоящей статье представлены данные первых 5 пациентов за первые 4 месяца наблюдения.

Описание медицинского вмешательства

Исследование неинтервенционное: включались пациенты с установленным диагнозом НАО; эффективность терапии ланаделумабом оценивалась у пациентов, получавших препарат в реальной клинической практике. В декабре 2021 года в соответствии с критериями включения начата терапия первому пациенту. В настоящее время все пациенты получили препарат как минимум в течение 4 месяцев.

Оценка эффективности и безопасности проводится с помощью валидизированных опросников (AE-QoL, AAS28, AECT), заполняемых в точках контроля: фиксируются частота атак, частота применения препаратов для купирования ангиоотёков, нежелательные явления, медицинские вмешательства.

Основной исход исследования

В ходе исследования предложен алгоритм ведения пациентов с подозрением на НАО и верифицированным диагнозом, маршрутизации пациентов в Свердловской области; проведена клиническая характеристика исследуемой группы больных; оценена активность заболевания до и на фоне терапии ланаделумабом.

Методы регистрации исходов

Проанализированы медицинские карты пациентов при назначении ланаделумаба до инициации терапии препаратом и на фоне лечения.

² Регистр лекарственных средств России. Ланаделумаб (Lanadelumabum). Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/lanadelumab-4088?ysclid=lgzpu3mpk2184522454>.

³ Там же.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.4 (Статтех, Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (при числе исследуемых менее 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3).

Для сравнения трёх и более связанных групп по нормально распределённому количественному признаку применялся однофакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями. Статистическая значимость изменений показателя в динамике оценивалась с помощью следа Пиллая (Pillai's Trace). Апостериорный анализ проводился с помощью парного t-критерия Стьюдента с поправкой Холма.

При сравнении трёх и более зависимых совокупностей, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический критерий Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера–Имана с поправкой Холма.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В настоящее время в регистре первичных иммунодефицитов в Свердловской области состоят 22 пациента с НАО (17 женщин и 5 мужчин). Средний возраст — 42,9 года. Преобладают пациенты с НАО I типа — 17 (77%) пациентов, НАО II типа наблюдается у 3 (14%) пациентов, наиболее редкая форма НАО с нормальным уровнем С1-ИНГ диагностирована у 2 (9%) пациентов. На базе Центра орфанных заболеваний все пациенты проходят обучение в школе НАО. Обучение включает разбор принципов лечения и профилактики НАО, а также демонстрацию техники подкожных инъекций икатибанта, ланаделумаба и внутривенного введения препарата С1-ИНГ с дальнейшей отработкой на муляжах.

В конце обучения пациент подтверждает участие в обучении подписью, получает инструкции по подкожному и внутривенному введению препаратов, дневники симптомов, в которых должны отмечаться использованные препараты (штрих-код), а также опросники AAS28, AECS, AE-QoL. Первая школа НАО проведена 15.08.2017 на базе пульмонологического отделения МБУ «Центральная городская клиническая больница № 6» (Екатеринбург). Очередная школа НАО была проведена 05.04.2023 в областной поликлинике СОКБ № 1 (Екатеринбург). Таким образом, все пациенты обучены технике как подкожных,

так и внутривенных инъекций, что позволяет вводить препараты самостоятельно. Пациенты получают препараты бесплатно в уполномоченных аптеках по рецептам, которые выписывают участковые врачи по месту жительства больных по программе орфанных заболеваний как для купирования атак, так и краткосрочной/долгосрочной профилактики (табл. 1).

Для купирования атак икатибант и С1-ИНГ получают 17 (77%) пациентов, отдельно получают икатибант 3 (14%) пациента, С1-ингибитор эстеразы и аминокaproновую кислоту — по 1 (4,5%) больному соответственно, транексамовую кислоту при нежизнеугрожающих отёках (любой локализации, кроме головы, шеи и брюшной полости) — 8 (36%) пациентов.

С1-ИНГ человека назначен для краткосрочной профилактики 19 (86%) пациентам, по 1 (4,5%) пациенту получают транексамовую кислоту, аминокaproновую кислоту и даназол.

Долгосрочная профилактика проводится транексамовой кислотой у 4 (18%) пациентов, даназолом — у 4 (18%), ланаделумабом — у 6 (27%). Одна пациентка (№ 18 в табл. 1) не получает базисную терапию в связи с развитием нежелательных реакций в виде нечёткости зрения, головокружения, тошноты при приёме транексамовой кислоты и развития андрогеноподобных эффектов (увеличение массы тела, акне, огрубение голоса, нарушение менструального цикла) при приёме даназола.

Основные результаты исследования

В рамках ежегодных научно-практических конференций и вебинаров областного и межрегионального уровня, на циклах повышения квалификации врачей по аллергологии и иммунологии проводились образовательные мероприятия по вопросам диагностики и лечения ангиоотёков, что повысило выявляемость больных НАО: за последние 3,5 года число больных возросло вдвое (с 11 во второй половине 2019 года до 22 в 2023 году).

Для оптимизации оказания медицинской помощи больным НАО нами были разработаны маршрутизация пациентов и система динамического наблюдения. Так, при подозрении на НАО врачи различных специальностей направляют пациента к врачу аллергологу-иммунологу СОКБ № 1 или СОБ № 2. Врачи аллергологи-иммунологи собирают анамнез, исследуют уровень С4 компонента комплемента, уровень С1-ИНГ; при необходимости направляют на молекулярно-генетическое исследование. После получения результатов исследований проводится консилиум с главным внештатным специалистом аллергологом-иммунологом Министерства здравоохранения Свердловской области (МЗ СО) и устанавливается диагноз. В сложных случаях пациенты направляются на консультацию в ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России. Данные больных НАО вносятся в Региональный сегмент Федерального регистра орфанных заболеваний на базе СОКБ № 1. После внесения в регистр отдел организации

Таблица 1. Анализ терапии наследственных ангиоотёков**Table 1.** Analysis of hereditary angioedema therapy

Пациент	Пол	Возраст, лет	Препараты для купирования ангиоотёка	Краткосрочная профилактика	Долгосрочная профилактика
01	М	60	Икатибант. C1-ингибитор эстеразы. Транексамовая кислота	C1-ингибитор эстеразы	Транексамовая кислота
02	М	43	Икатибант. C1-ингибитор эстеразы. Транексамовая кислота	C1-ингибитор эстеразы	Не показана
03	Ж	46	Икатибант. C1-ингибитор эстеразы	C1-ингибитор эстеразы	Не показана
04	М	49	Икатибант. C1-ингибитор эстеразы	C1-ингибитор эстеразы	Не показана
05	М	40	Икатибант	Транексамовая кислота	Транексамовая кислота
06	Ж	73	Аминокапроновая кислота	Аминокапроновая кислота	Даназол
07	Ж	57	Икатибант. C1-ингибитор эстеразы. Транексамовая кислота	C1-ингибитор эстеразы	Даназол
08	Ж	49	Икатибант. C1-ингибитор эстеразы. Транексамовая кислота	C1-ингибитор эстеразы	Даназол
09	Ж	33	Икатибант. C1-ингибитор эстеразы	C1-ингибитор эстеразы	Ланаделумаб
10	Ж	33	C1-ингибитор эстеразы	Даназол	Не показано
11	Ж	52	Икатибант. C1-ингибитор эстеразы. Транексамовая кислота	C1-ингибитор эстеразы	Даназол
12	Ж	39	Икатибант. C1-ингибитор эстеразы	C1-ингибитор эстеразы	Ланаделумаб
13	Ж	55	Икатибант. C1-ингибитор эстеразы	C1-ингибитор эстеразы	Ланаделумаб
14	Ж	52	Икатибант. C1-ингибитор эстеразы	C1-ингибитор эстеразы	Ланаделумаб
15	Ж	30	Икатибант. C1-ингибитор эстеразы	C1-ингибитор эстеразы	Ланаделумаб
16	Ж	30	Икатибант. C1-ингибитор эстеразы	C1-ингибитор эстеразы	Ланаделумаб
17	Ж	33	Икатибант	C1-ингибитор эстеразы	Не показана
18	Ж	34	Икатибант. C1-ингибитор эстеразы	C1-ингибитор эстеразы	Отказ в связи с нежелательными явлениями (описание в тексте)
19	Ж	34	Икатибант. C1-ингибитор эстеразы. Транексамовая кислота	C1-ингибитор эстеразы	Транексамовая кислота
20	Ж	58	Икатибант. C1-ингибитор эстеразы. Транексамовая кислота	C1-ингибитор эстеразы	Транексамовая кислота
21	М	33	Икатибант. Транексамовая кислота	C1-ингибитор эстеразы	Не показана
22	Ж	32	Икатибант. C1-ингибитор эстеразы	C1-ингибитор эстеразы	Не показана

лекарственного обеспечения и фармацевтической деятельности МЗ СО организует закупку лекарственных средств на основании годовой заявки от главного внештатного специалиста аллерголога-иммунолога МЗ СО. Лекарства поступают в уполномоченные аптеки. Участковые терапевты на основании заключений главного внештатного специалиста аллерголога-иммунолога МЗ СО выписывают льготные рецепты по месту жительства пациента. Врачи аллергологи-иммунологи СОКБ № 1 и СОБ № 2 мониторят пациентов с НАО, консультируются с главным аллергологом-иммунологом и организуют обучение самостоятельному введению препаратов (С1-ИНГ, икатибанта, ланаделумаба). При жизнеугрожающих ангиоотёках пациент вводит препараты самостоятельно и/или с помощью родственников, прошедших обучение, или обращается в медицинскую организацию.

Исследование эффективности ланаделумаба в долгосрочной профилактике

У 6 пациентов из регистра долгосрочная профилактика осуществляется ланаделумабом. В исследование эффективности препарата было включено 5 больных, средний возраст 41,6 лет; 4 пациентки с диагнозом НАО I типа, 1 пациентка с НАО II типа. До начала терапии 4 пациентки получали базисную терапию даназолом и транексамовой кислотой без положительной динамики (табл. 2). Одной пациентке базисная терапия даназолом и транексамовой кислотой была противопоказана в связи с сопутствующей системной красной волчанкой и реакцией

непереносимости. У одной пациентки ухудшился венозный доступ.

Учитывая тяжёлое течение НАО, частые жизнеугрожающие атаки, требующие большого объёма неотложной терапии икатибантом и С1-ингибитором эстеразы, пациенткам была назначена базисная терапия ланаделумабом в дозе 300 мг каждые 2 недели.

Для оценки эффективности ланаделумаба провели сравнительный анализ результатов, полученных при заполнении опросников до начала терапии, через 1 и 4 месяца лечения. Выполнен анализ динамики активности ангиоотёков с использованием шкалы AAS28 до назначения ланаделумаба, через 1 и 4 месяца терапии (табл. 3). Анализ показал, что активность ангиоотёков по шкале AAS28 до начала терапии и на фоне лечения через 1 и 4 месяца имела статистически значимые изменения ($p=0,005$) (используемый метод — критерий Фишера с повторными измерениями). Таким образом, до начала лечения пациентки имели высокую активность заболевания, на фоне терапии после второй инъекции ланаделумаба отмечалось значительное (примерно в 10 раз) снижение активности заболевания, после 4 месяцев терапии активность снизилась до нуля.

Оценивался и уровень контроля ангиоотёков по шкале АЕСТ (табл. 4). В процессе анализа показатели контроля ангиоотёков до начала терапии и через 1 и 4 месяца имели статистически значимые изменения ($p < 0,001$) (используемый метод — критерий Фишера с повторными измерениями). Контроль заболевания отсутствовал до начала

Таблица 2. Анализ предшествующей долгосрочной профилактики у пациентов до назначения ланаделумаба

Table 2. Analysis of prior long-term prophylaxis in patients prior to lanadelumab prescription

Пациент	Предшествующая долгосрочная профилактика		
	Транексамовая кислота	Даназол	Прогестины
01	Без эффекта	Без эффекта	-
02	Побочные эффекты	Побочные эффекты	-
03	Без эффекта	Без эффекта	-
04	Без эффекта	-	-
05	Противопоказано в связи с сопутствующим заболеванием		

Таблица 3. Анализ динамики баллов по опроснику AAS28

Table 3. Analysis of the dynamics of scores on the AAS28 questionnaire

Этапы наблюдения						p
До терапии		Через 1 мес		Через 4 мес		
M±SD	95% ДИ	M±SD	95% ДИ	M±SD	95% ДИ	
53,60±33,11 (n=5)	12,49–94,71	5,60±5,37 (n=5)	1,06–12,26	0,00±0,00 (n=5)	0,00–0,00	
						0,005*

Примечание. * Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Note: * Differences in indicators are statistically significant ($p < 0.05$).

Таблица 4. Анализ динамики контроля ангиоотёков по шкале АЕСТ**Table 4.** Analysis of the dynamics of angioedema control on the AECT scale

Этапы наблюдения						p
До терапии		Через 1 мес		Через 4 мес		
M±SD	95% ДИ	M±SD	95% ДИ	M±SD	95% ДИ	
5,40±2,41 (n=5)	2,41–8,39	10,40±4,28 (n=5)	5,09–15,71	13,60±2,61 (n=5)	10,36–16,84	<0,001* p _{AECT - AECT1} =0,012 p _{AECT - AECT4} <0,001 p _{AECT1 - AECT4} =0,030

Примечание. * Различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Note: * Differences in indicators are statistically significant (p < 0.05).

Таблица 5. Анализ динамики качества жизни пациентов с наследственным ангиоотёком до начала лечения и через 1 и 4 месяца терапии ланаделумабом, AE-QoL, %**Table 5.** Analysis of the dynamics of the quality of life of patients with hereditary angioedema before the start of treatment and after 1 and 4 months of therapy with lanadelumab, AE-QoL, %

Этапы наблюдения						p
До терапии		Через 1 мес		Через 4 мес		
Me	Q1–Q3	Me	Q1–Q3	Me	Q1–Q3	
81,00 (n=5)	76,50–81,50	59,00 (n=5)	56,50–62,00	38,00 (n=5)	38,00–43,50	0,050*

Примечание. * Различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Note: * Differences in indicators are statistically significant (p < 0.05).

терапии, после первого месяца терапии контроль был достигнут и увеличился к 4-му месяцу.

Ланаделумаб влиял и на качество жизни пациенток с НАО (табл. 5). Согласно проведённому анализу, показатели качества жизни по шкале AE-QoL (%) до начала лечения и через 1 и 4 месяца терапии имели статистически значимые изменения (p=0,050) (используемый метод — критерий Фридмана). Качество жизни по шкале AE-QoL (%) значительно улучшилось — с 81 до 38% к 4-му месяцу терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность и безопасность ланаделумаба подтверждена результатами исследования HELP: у 77% пациентов отсутствовали приступы в группе лечения препаратом в дозе 300 мг 1 раз в 2 недели по сравнению с 3% пациентов в группе плацебо в течение 16 недель терапии. При сравнении режимов дозирования, 100% пациентов, получавших ланаделумаб по 300 мг 1 раз в 2 недели или 1 раз в 4 недели, и 89% пациентов, получавших препарат по 150 мг 1 раз в 4 недели, достигли 50% снижения частоты приступов НАО по сравнению с вводным периодом [14].

Данных о применении ланаделумаба в реальной клинической практике в России недостаточно.

Все включённые в исследование пациенты были женского пола, т.к. даназол, назначаемый для долгосрочной

профилактики, вызывает большое количество нежелательных явлений и имеет противопоказания для назначения женщинам [1].

Больные обеспечиваются препаратом по программе орфанных заболеваний и имеют возможность применять ланаделумаб дома самостоятельно. Все пациентки были обучены технике подкожного введения препарата. После двух инъекций ланаделумаба (1 месяц терапии) получено значительное снижение активности НАО, после 4 месяцев лечения достигнуто полное отсутствие отёков (AAS28 0 баллов). Больные отмечали отсутствие отёков, абдоминальных атак, а также отсутствие необходимости в препаратах для купирования ангиоотёков, что свидетельствует о контролируемом течении заболевания, которое было достигнуто к 4-му месяцу терапии, в том числе у пациентки с сопутствующей системной красной волчанкой. Улучшение качества жизни имело более медленную динамику, что связано не только с непосредственным влиянием ангиоотёка, но и с ожиданием атаки.

В литературе найдено несколько сообщений о сочетании НАО с аутоиммунными заболеваниями. Частота аутоиммунных заболеваний у пациентов с НАО оценивается в диапазоне 11–12% по сравнению с распространённостью в общей популяции — 4,5%. Системная красная волчанка является одним из наиболее частых аутоиммунных заболеваний у пациентов с НАО I и II типов. Системная красная волчанка хорошо известна у пациентов с НАО с дефицитом

C1-ИНГ, и было зарегистрировано несколько случаев [10, 12]. Регистры пациентов с НАО необходимы для более точного определения частоты системной красной волчанки в этой популяции, особенностей патогенеза заболевания и клинических вариантов сочетанного течения, а также подбора терапии заболевания [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведено исследование ланаделумаба в рутинной клинической практике. В данной статье представлены промежуточные результаты наблюдения за течением НАО у 5 пациентов на протяжении 4 месяцев терапии. Показано, что ланаделумаб уже после первого месяца терапии улучшает состояние пациентов, а к четвертому месяцу лечения значительно снижает активность НАО, позволяет достичь контролируемого течения и высокого качества жизни. Представленные результаты исследования подтверждают высокую эффективность лечения заболевания, в том числе при наличии у пациента тяжелой сопутствующей патологии.

Препарат ланаделумаб позволяет достичь главной цели терапии НАО — достижение полного контроля над симптомами заболевания.

В настоящее время продолжается набор пациентов и сбор данных.

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: Г.А. Быкова — сбор, обработка и анализ полученных данных, написание и редактирование текста статьи; Е.К. Бельтюков — концепция, организация и дизайн исследования, редактирование текста статьи; В.В. Наумова — дизайн исследования, обработка и анализ полученных данных и литературных источников, редактирование текста статьи; М.Л. Каракина — сбор данных, анализ литературных источников.

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. G.A. Bykova — collection, processing and analysis of the obtained data, writing and editing the text of the article; E.K. Beltyukov — concept, organization and design of the study, editing the text of the article; V.V. Naumova — design of the study, processing and analysis of the obtained data and literary sources, writing the text of the article; M.L. Karakina — collection data, analysis of literary sources.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Близнец Е.А., Викторова Е.А., Вишнева Е.А., и др. Наследственный ангиоотек. Клинические рекомендации // Российский аллергологический журнал. 2021. Т. 18, № 2. С. 77–114. doi: 10.36691/RJA1447
2. Piñero-Saavedra M., González-Quevedo T. The genetics of hereditary angioedema: A review // J Rare Dis Res Treat. 2017. Vol. 2, N 4. P. 14–19.
3. Zuraw B.L. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: Four types and counting // J Allergy Clin Immunol. 2018. Vol. 141, N 3. P. 884–885. doi: 10.1016/j.jaci.2018.01.015
4. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ). Наследственный ангиоотёк. Клинические рекомендации. Режим доступа: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/KP%20HAO%20%2008.10.2020.pdf?ysclid=lgzbkol1kp253215413>. Дата обращения: 15.05.2023.
5. Манта Н.А., Латышева Е.А., Близнец Е.А., и др. Наследственный ангиоотек с мутацией в гене плазминогена: ретроспективное исследование когорты из 14 пациентов из России // Российский аллергологический журнал. 2021. Т. 18, № 2. С. 5–19. doi: 10.36691/RJA1446
6. Zuraw B.L. Clinical practice. Hereditary angioedema // N Engl J Med. 2008. Vol. 359, N 10. P. 1027–1036. doi: 10.1056/NEJMcpr0803977
7. Bork K., Hardt J., Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH // J Allergy Clin Immunol. 2012. Vol. 130, N 3. P. 692–697. doi: 10.1016/j.jaci.2012.05.055
8. Minafra F.G., Cunha L.A., Mariano R.G., et al. Investigation of mortality of hereditary angioedema in a reference center in Brazil // J Allergy Clin Immunol Pract. 2022. Vol. 10, N 7. P. 1805–1812. doi: 10.1016/j.jaip.2022.04.030
9. Farkas H., Máj C., Kenessey I., et al. A novel pathogenetic factor of laryngeal attack in hereditary angioedema? Involvement of protease activated receptor 1 // Allergy Asthma Clin Immunol. 2022. Vol. 18, N 1. P. 60. doi: 10.1186/s13223-022-00699-7
10. Манта И.А., Латышева Е.А., Сорокина Л.Е., Латышева Т.В. Место шкал и опросников в оценке тяжести течения и подборе долгосрочной профилактики у пациентов с наследственным ангиоотеком // Терапевтический архив. 2021. Т. 93, № 12. С. 1498–1509. doi: 10.26442/00403660.2021.12.201294
11. Lumry W.R. Management and prevention of hereditary angioedema attacks // Am J Manag Care. 2013. Vol. 19, N 7, Suppl. P. 111–118.
12. 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. 77, N 7. P. 1961–1990. doi: 10.1111/all.15214

13. Бодня О.С., Демина Д.В., Кузьменко Н.Б., и др. Долгосрочная профилактика наследственного ангиоотека в России: резолюция Совета экспертов // Российский аллергологический журнал. 2021. Т. 18, № 3. С. 126–130. doi: 10.36691/RJA1485
14. Lumry W.R., Maurer M., Weller K., et al.; HELP OLE Study Group. Long-term lanadelumab treatment improves health-related quality of life

- in patients with hereditary angioedema // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2023. Vol. 1081-1206, N 23. P. 00245-4. doi: 10.1016/j.anai.2023.03.028
15. Ushio Y., Wakiya R., Kameda T., et al. Systemic lupus erythematosus with various clinical manifestations in a patient with hereditary angioedema: A case report // *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2022. Vol. 18, N 1. P. 84. doi: 10.1186/s13223-022-00725-8

REFERENCES

1. Bliznec EA, Viktorova EA, Vishneva EA, et al. Hereditary angioedema. Clinical guidelines. *Russ J Allergy.* 2021;18(2):77–114. (In Russ). doi: 10.36691/RJA1447
2. Piñero-Saavedra M, González-Quevedo T. The genetics of hereditary angioedema: A review. *J Rare Dis Res Treat.* 2017;2(4):14–19.
3. Zuraw BL. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: Four types and counting. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(3):884–885. doi: 10.1016/j.jaci.2018.01.015
4. Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists (RAAKI). Hereditary angioedema. Clinical recommendations. Available from: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/KP%20HAO%20%2008.10.2020.pdf?ysclid=lgzbnkol1kp253215413>. Accessed: 15.05.2023.
5. Manto IA, Latysheva EA, Bliznets EA, et al. The place of scales and questionnaires in assessing the disease's severity and the long-term prophylaxis's prescribing in patients with hereditary angioedema. *Russ J Allergy.* 2021;93(12):1498–1509. (In Russ). doi: 10.36691/RJA1446
6. Zuraw BL. Clinical practice. Hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2008;359(10):1027–1036. doi: 10.1056/NEJMcp0803977
7. Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(3):692–697. doi: 10.1016/j.jaci.2012.05.055
8. Minafra FG, Cunha LA, Mariano RG, et al. Investigation of mortality of hereditary angioedema in a reference center in Brazil. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(7):1805–1812. doi: 10.1016/j.jaip.2022.04.030
9. Farkas H, Máj C, Kenessey I, et al. A novel pathogenetic factor of laryngeal attack in hereditary angioedema? Involvement of protease activated receptor 1. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2022;18(1):60. doi: 10.1186/s13223-022-00699-7
10. Manto IA, Latysheva EA, Sorokina LE, Latysheva TV. The place of scales and questionnaires in assessing the disease's severity and the long-term prophylaxis's prescribing in patients with hereditary angioedema. *Ther Arch.* 2021;93(12):1498–1509. (In Russ). doi: 10.26442/00403660.2021.12.201294
11. Lumry WR. Management and prevention of hereditary angioedema attacks. *Am J Manag Care.* 2013;19(7, Suppl.):111–118.
12. 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
13. Bodnya OS, Demina DV, Kuzmenko NB, et al. Long-term prophylaxis therapy in patients with hereditary angioedema in Russia: Resolution of the expert Council. *Russ J Allergy.* 2021;18(3):126–130. (In Russ). doi: 10.36691/RJA1485
14. Lumry WR, Maurer M, Weller K, et al.; HELP OLE Study Group. Long-term lanadelumab treatment improves health-related quality of life in patients with hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2023;1081-1206(23):00245-4. doi: 10.1016/j.anai.2023.03.028
15. Ushio Y, Wakiya R, Kameda T, et al. Systemic lupus erythematosus with various clinical manifestations in a patient with hereditary angioedema: A case report. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2022;18(1):84. doi: 10.1186/s13223-022-00725-8

ОБ АВТОРАХ

* **Быкова Галина Александровна**, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0823-4605>;
eLibrary SPIN: 2918-8690; e-mail: Center-ao@yandex.ru

Бельтюков Евгений Кронидович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2485-2243>;
eLibrary SPIN: 6987-1057; e-mail: asthma@mail.ru

Наумова Вероника Викторовна, канд. мед. наук;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3028-2657>;
eLibrary SPIN: 8210-6478; e-mail: nika.naumova@gmail.com

Каракина Марина Леонидовна, д-р мед. наук;
ORCID: <http://orcid.org/0009-00096-7085-2085>;
e-mail: mkarakina@gmail.com

AUTHORS' INFO

* **Galina A. Bykova**, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 3 Repina street, 620028 Ekaterinburg, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0823-4605>;
eLibrary SPIN: 2918-8690; e-mail: Center-ao@yandex.ru

Evgeny K. Beltyukov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2485-2243>;
eLibrary SPIN: 6987-1057; e-mail: asthma@mail.ru

Veronika V. Naumova, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3028-2657>;
eLibrary SPIN: 8210-6478; e-mail: nika.naumova@gmail.com

Marina L. Karakina, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <http://orcid.org/0009-00096-7085-2085>;
e-mail: mkarakina@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author