

Долгосрочная профилактика наследственного ангиоотёка в России: резолюция Совета экспертов

О.С. Бодня¹, Д.В. Демина², Н.Б. Кузьменко³, Е.А. Латышева^{4,5}, Т.В. Латышева^{4,6}, А.М. Миличкина⁷, А.Н. Пампура⁸, Л.П. Сизякина⁹, А.А. Тотолян⁷, О.П. Уханова¹⁰, Н.В. Федотова¹¹, Д.С. Фомина^{12,13}

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация

² Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии, Новосибирск, Российская Федерация

³ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Российская Федерация

⁴ Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация, Москва, Российская Федерация

⁵ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

⁶ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

⁷ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁸ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

⁹ Ростовский государственный медицинский университет, Ростов, Российская Федерация

¹⁰ Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Российская Федерация

¹¹ Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского, Краснодар, Российская Федерация

¹² Городская клиническая больница № 52, Москва, Российская Федерация

¹³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Наследственный ангиоотёк — редкое (орфанное) заболевание, связанное с развитием отёков различной локализации, обусловленных действием брадикинина. Основными симптомами заболевания являются периферические ангиоотёки; абдоминальные атаки (сопровождающиеся выраженным болевым синдромом); отёки верхних дыхательных путей, способные привести к асфиксии и гибели пациента. Периферические отёки нарушают социальную и профессиональную активность; возникновение отеков лица затрудняет социальную адаптацию; непредсказуемость и потенциальная угроза для жизни отёков в области гортани, а также отсутствие эффекта от стандартных (системные глюкокортикостероиды и антигистаминные препараты) схем терапии приводят к низкому качеству жизни больных, большому числу дней нетрудоспособности госпитализаций, в ряде случаев преждевременной гибели больных.

По данным международных исследований, терапия «по требованию» не позволяет снизить бремя болезни, в связи с чем международные и отечественные позиционные документы делают акцент на важности своевременного и индивидуализированного

подбора долгосрочной профилактики пациентам с наследственным ангиоотёком. С учётом появления нового препарата долгосрочной профилактики проведён Совет Экспертов для оценки бремени болезни российских пациентов; определения доли пациентов, нуждающихся в долгосрочной профилактике; критериев выбора базисного препарата.

Ключевые слова: наследственный ангиоотёк; долгосрочная профилактика; критерии назначения долгосрочной профилактики; ланаделумаб

Для цитирования: Бодня О.С., Демина Д.В., Кузьменко Н.Б., Латышева Е.А., Латышева Т.В., Миличкина А.М., Пампура А.Н., Сизякина Л.П., Тотолян А.А., Уханова О.П., Федотова Н.В., Фомина Д.С. Долгосрочная профилактика наследственного ангиоотёка в России: резолюция Совета экспертов // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18. № 3. С. XX–XX. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1485>

Long-term Prophylaxis Therapy in Patients with Hereditary Angioedema in Russia: Resolution of the Expert Council

O.S. Bodnya¹, D.V. Demina², N.B. Kuzmenko³, E.A. Latysheva^{4,5}, T.V. Latysheva^{4,6}, A.M. Milichkina⁷, A.N. Pampura⁸, L.P. Sizyakina⁹, A.A. Totolyan⁷, O.P. Ukhanova¹⁰, N.V. Fedotova¹¹, D.S. Fomina^{4,5}

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

² Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

³ Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

⁴ National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

⁵ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁶ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

⁷ Saint-Petersburg Pasteur Institute, Saint Petersburg, Russian Federation

⁸ Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁹ Rostov State Medical University, Rostov, Russian Federation

¹⁰ Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

¹¹ Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital of Krasnodar Region, Krasnodar, Russian Federation

¹² Clinical State Hospital № 52, Moscow, Russian Federation

¹³ The First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Hereditary angioedema is a rare (orphan) disease associated with the development of angioedema of various localization caused by the action of bradykinin. The main symptoms of the disease are peripheral angioedema, abdominal attacks (accompanied by severe pain syndrome), edema of the upper respiratory tract, which may lead to asphyxia and death of the patient. Peripheral edema disrupts social and professional activity, the occurrence of facial edema complicates social adaptation, the unpredictability and potential threat to life of edema in the larynx, as well as the lack of effect from standard (systemic glucocorticoid and

antihistamines) therapy regimens lead to a low quality of life of patients, a large number of days of disability, hospitalizations, in some cases, premature death of patients.

According to international studies, "on-demand" therapy does not reduce the burden of the disease, and therefore international guidelines emphasize the importance of timely and individualized selection of long-term prevention for patients with hereditary angioedema. Taking into account the appearance of a new drug for long-term prevention in Russia, an Expert Council was held to assess the burden of the disease in Russian patients, determine the proportion of patients who need long-term prevention, criteria for choosing a medication for prophylaxis and the place of Lanadelumab in it.

Keywords: hereditary angioedema; long-term prevention; criteria for prescribing long-term prevention; lanadelumab

For citation: Bodnya OS, Demina DV, Kuzmenko NB, Latysheva EA, Latysheva TV, Milichkina AM, Pampura AN, Sizyakina LP, Totolyan AA, Ukhanova OP, Fedotova NV, Fomina DS. Long-term Prophylaxis Therapy in Patients with Hereditary Angioedema in Russia: Resolution of the Expert Council. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(3):0–00.

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1485>

Статья поступила 19.09.2021 Принята к печати 20.09.2021 Опубликована 22.09.2021

Received: 19.09.2021 Accepted: 20.09.2021 Published: 22.09.2021

ЛАНДЕЛУМАБ: ПЕРСПЕКТИВА ДОЛГОСРОЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ НАО

В Совете Экспертов принимало участие 12 российских экспертов в области диагностики и лечения наследственного ангиоотёка (НАО).

На сегодняшний день нет общепризнанных критериев для назначения и определения сроков долгосрочной профилактики НАО, не разработаны чёткие алгоритмы выбора базисных препаратов. Появление на российском рынке новых опций для долгосрочной профилактики НАО диктует необходимость отказа от эмпирического подхода. С целью поиска ответов на нерешённые вопросы в декабре 2020 года в формате онлайн был проведён Совет Экспертов с участием ведущих специалистов в данной области.

Обсуждались «портреты» пациентов, нуждающихся в проведении долгосрочной профилактики, выбор критериев её назначения, а также определение места препарата ланделумаб в качестве долгосрочной профилактики НАО с дефицитом C1 ингибитора эстеразы.

В рамках научной части были представлены следующие доклады:

1. Экономическое и социальное бремя НАО в Российской Федерации: как улучшить исходы и качество жизни.
2. Клинические рекомендации по лечению наследственного ангионевротического отёка (НАО), цели и особенности долгосрочной профилактической терапии НАО, определение тяжести заболевания и методы оценки качества жизни пациентов.
3. Оценка значимости долгосрочной профилактической терапии НАО. Особенности реальной клинической практики ведения пациентов с НАО в РФ.
4. Выбор лечебной тактики и ведение пациентов с тяжёлым течением НАО в реальной клинической практике в РФ.
5. Ланделумаб в клинических исследованиях III фазы и опыт применения в реальной клинической практике.

ИТОГИ ОТКРЫТОГО ГОЛОСОВАНИЯ

После обсуждения научных докладов было проведено открытое голосование по следующим вопросам (для достижения консенсуса принималось значение голосов $\geq 70\%$):

- 1) более 50% пациентов старше 18 лет нуждаются в проведении долгосрочной профилактики (80% голосов);
- 2) определить процент пациентов с НАО в возрасте от 12 до 18 лет, нуждающихся в долгосрочной профилактике, на сегодняшний день не представляется возможным. Имеющиеся инструменты для оценки активности заболевания и влияния его на качество жизни не валидизированы для детей и подростков, что делает унифицированную обработку данных невозможной (100% голосов);
- 3) требуется валидизация опросников и шкал активности для пациентов в возрасте до 18 лет (консенсус достигнут — 100% голосов);
- 4) перечень препаратов долгосрочной профилактики, представленных на фармацевтическом рынке к декабрю 2020 года, недостаточен (консенсус достигнут — 100% голосов);
- 5) основными причинами неназначения долгосрочной профилактики пациентам с НАО названы следующие:
 - недоступность для региона имеющихся на рынке препаратов (63% голосов);
 - развитие побочных эффектов/наличие противопоказаний к имеющимся терапевтическим опциям (63% голосов);
 - отсутствие технической возможности введения препаратов (50% голосов);
 - нежелание пациента (38% голосов);
 - неэффективность терапии (25% голосов);
- 6) причинами отказа от проведения долгосрочной профилактики являются:
 - отказ пациента использовать рекомендованную терапию, т.е. несоответствие ожиданий (10% голосов);
 - технические сложности в процессе проведения терапии (20% голосов);
 - невозможность достижения контроля (50% голосов);
- 7) в популяции пациентов есть категория больных, у которых по объективным причинам невозможно достичь контроля над симптомами заболевания с помощью имеющихся на российском рынке терапевтических опций (консенсус достигнут — 70% голосов);
- 8) в качестве критериев принятия решения о назначении долгосрочной профилактики пациентам с НАО были рекомендованы следующие:
 - опросники и шкалы: AAS28; АЕСТ; АЕQoL; ВАШ (консенсус достигнут — 100% голосов);
 - частота ангиоотёков, включая периферические (50% голосов);
 - частота жизнеугрожающих отёков в год (40% голосов);
 - оценка тяжести течения заболевания пациентом и врачом на основании жалоб (30% голосов);
 - субъективная оценка пациента о влиянии заболевания на социальную активность (20% голосов);
- 9) необходима разработка единых критериев назначения долгосрочной профилактики при НАО (консенсус достигнут — 100% голосов);
- 10) относительно периода, достаточного для решения вопроса о возможности снижения дозы/изменения графика приёма препаратов долгосрочной профилактики, консенсус не достигнут;
- 11) критериями отбора пациентов к назначению ланаделумаба названы следующие:
 - неэффективность всех имеющихся в настоящее время опций для долгосрочной профилактики (консенсус достигнут — 70% голосов);
 - ланаделумаб может быть назначен *только* в случае противопоказаний/наличия побочных эффектов к имеющимся на рынке препаратам (60% голосов);
 - ланаделумаб должен быть препаратом первой линии терапии пациентов в возрасте от 12 до 18 лет при тяжёлом течении НАО (40% голосов);

— режим введения ланаделумаба должен быть пересмотрен в сторону уменьшения после достижения стабильного состояния через 3 мес терапии (консенсус достигнут — 100% голосов).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты обсуждения в ходе заседания являются ключевым аспектом к пониманию текущей ситуации с долгосрочной профилактикой НАО в России. Определены основные проблемы оценки степени тяжести течения заболевания, выявлена необходимость формирования критериев инициации и пересмотра долгосрочной профилактики.

В настоящее время ввиду отсутствия специфических опросников для детей следует оценивать необходимость долгосрочной профилактики у лиц в возрасте до 18 лет по совокупности критериев (частоте, локализации и выраженности приступов), а также использовать общетерапевтические опросники по качеству жизни, валидизированные для разных возрастных групп.

Сформулированы критерии обоснования назначения нового типа терапии ланаделумабом с учётом тяжести течения НАО с дефицитом C1 ингибитора эстеразы.

Материалы Совета Экспертов послужат основой для внесения корректировок при очередном пересмотре федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению НАО.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при подготовке рукописи.

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

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

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Е.А. Латышева — обобщение данных Экспертного Совета, написание текста статьи; О.С. Бодня, Д.В. Демина, Н.Б. Кузьменко, Т.В. Латышева, А.М. Миличкина, А.Н. Пампура, Л.П. Сизякина, А.А. Тотолян, О.П. Уханова, Н.В. Федотова, Д.С. Фомина — редактирование статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors' contribution. E.A. Latysheva — summarizing the data of the Expert Council, writing the text of the article; O.S. Bodnya, D.V. Demina, N.B. Kuzmenko, T.V. Latysheva, A.M. Milichkina, A.N. Pampura, L.P. Sizyakina, A.A. Totolyan, O.P. Ukhanova, N.V. Fedotova, D.S. Fomina — editing the article. 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.

ОБ АВТОРАХ	AUTHORS INFO
Автор, ответственный за переписку:	Corresponding author:
Латышева Елена Александровна, д.м.н.,	Elena A. Latysheva, MD, Dr. Sci. (Med.),

<p>в.н.с.; адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1606-205X; eLibrary SPIN: 2063-7973; e-mail: ealat@mail.ru</p>	<p>Senior Research Associate; address: 24, Kashirskoye shosse, Moscow, 115522, Russia; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1606-205X; eLibrary SPIN: 2063-7973; e-mail: ealat@mail.ru</p>
<p>Соавторы:</p>	<p>Co-authors:</p>
<p>Бодня Ольга Сергеевна, к.м.н.; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5009-8251; eLibrary SPIN: 8477-0538; e-mail: os.bodnya@yandex.ru</p>	<p>Olga S. Bodnya, MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5009-8251; eLibrary SPIN: 8477-0538; e-mail: os.bodnya@yandex.ru</p>
<p>Демина Дарья Владимировна, к.м.н.; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0342-5368; e-mail: immunology@mail.ru</p>	<p>Darya V. Demina, MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0342-5368; e-mail: immunology@mail.ru</p>
<p>Кузьменко Наталья Борисовна, д.м.н.; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1669-8621; eLibrary SPIN: 6281-2729, e-mail: plunge@list.ru</p>	<p>Natalia B. Kuzmenko, MD, Dr. Sci. (Med); ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1669-8621; eLibrary SPIN: 6281-2729, e-mail: plunge@list.ru</p>
<p>Латышева Татьяна Васильевна, д.м.н., профессор; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1508-0640; eLibrary SPIN: 8929-7644; e-mail: tvlat@mail.ru</p>	<p>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</p>
<p>Миличкина Анжелика Марсовна, к.м.н.; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9421-7109; e-mail: amilichkina@yandex.ru</p>	<p>Anzhelika M. Milichkina, MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9421-7109; e-mail: amilichkina@yandex.ru</p>
<p>Пампура Александр Николаевич, д.м.н.; ORCID: orcid.org/0000-0001-5039-8473; eLibrary SPIN: 9722-7961; e-mail: apampura@pedklin.ru</p>	<p>Alexander N. Pampura, MD, Dr. Sci. (Med.); ORCID: orcid.org/0000-0001-5039-8473; eLibrary SPIN: 9722-7961; e-mail: apampura@pedklin.ru</p>
<p>Сизьякина Людмила Петровна, д.м.н., профессор; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5716-4397; eLibrary SPIN: 1125-0350; e-mail: msziyakina@mail.ru</p>	<p>Liudmila P. Sizyakina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5716-4397; eLibrary SPIN: 1125-0350; e-mail: msziyakina@mail.ru</p>
<p>Тотolian Арег Артемович, д.м.н., профессор, академик РАН; ORCID: orcid.org/0000-0003-4571-8799; eLibrary SPIN: 3369-8560; e-mail: totolian@spbraaci.ru</p>	<p>Areg A. Totolian, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; ORCID: orcid.org/0000-0003-4571-8799; eLibrary SPIN: 3369-8560; e-mail: totolian@spbraaci.ru</p>
<p>Уханова Ольга Петровна, д.м.н., профессор; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-7247-0621; eLibrary SPIN: 8287-2891; e-mail: uhanova_1976@mail.ru</p>	<p>Olga P. Uhanova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-7247-0621; eLibrary SPIN: 8287-2891; e-mail: uhanova_1976@mail.ru</p>
<p>Федотова Наталья Викторовна, к.м.н.; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0631-7212; eLibrary SPIN: 2002-2618; e-mail: nfedotova23@mail.ru</p>	<p>Natalia V. Fedotova, MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0631-7212; eLibrary SPIN: 2002-2618; e-mail: nfedotova23@mail.ru</p>
<p>Фомина Дарья Сергеевна, к.м.н., доцент; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5083-6637; eLibrary SPIN: 3023-4538, e-mail: daria.s.fomina@gmail.com</p>	<p>Daria S. Fomina, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate t Professor; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5083-6637; eLibrary SPIN: 3023-4538, e-mail: daria.s.fomina@gmail.com</p>
<p>Бодня Ольга Сергеевна, к.м.н.; ORCID:</p>	<p>Olga S. Bodnya, MD, Cand. Sci. (Med.);</p>

<https://orcid.org/0000-0001-5009-8251>;

eLibrary SPIN: 8477-0538;

os.bodnya@yandex.ru

e-mail:

ORCID: [https://orcid.org/0000-0001-5009-](https://orcid.org/0000-0001-5009-8251)

8251; eLibrary SPIN: 8477-0538; e-mail:

os.bodnya@yandex.ru

ARTICLE IN PRESS