



Гурьянова И.Е.¹✉, Романова И.С.², Кожанова И.Н.², Белевцев М.В.¹, Семёнов А.В.³, Солнцева А.В.¹

¹ Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

³ Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения, Минск, Беларусь

Фармакоэкономический анализ применения С1-ингибитора в лечении приступа наследственного ангионевротического отека: данные клинической практики в Беларуси

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – Гурьянова И.Е., Романова И.С., Кожанова И.Н., Семёнов А.В.; окончательное одобрение статьи – Белевцев М.В., Солнцева А.В.

Подана: 27.06.2024

Принята: 16.08.2024

Контакты: guryanovairina85@gmail.com

Резюме

Наследственный ангионевротический отек (НАО) представляет собой генетически опосредованное и угрожающее жизни заболевание, клинически проявляющееся рецидивирующими острыми приступами отеков слизистой оболочки, поражающих любые участки тела, которое возникает в среднем у одного из 30 000 человек. В 99% всех случаев это заболевание ассоциировано с недостаточностью С1-ингибитора (количественной – тип I или функциональной – тип II), вызванной патогенетическими нарушениями в гене SERPING1, кодирующем белок С1-ингибитора. Патофизиологическая основа НАО – это прежде всего сосудистая реакция на чрезмерный локальный синтез брадикинина.

У пациентов с НАО часто встречаются острые абдоминальные боли, имитирующие клиническую картину «острого живота», ввиду чего им могут проводиться ненужные оперативные вмешательства. Наиболее опасными являются отеки верхних дыхательных путей, которые могут привести к удушью и смерти, если вовремя не применить адекватную терапию. Актуальность клинической проблемы пациентов с НАО обусловлена сложностями диагностики и лечения, а также серьезным и всесторонним влиянием заболевания на жизнь пациентов и их близких. Одним из лекарственных препаратов, имеющих доказательства в профилактике и лечении приступов у пациентов с НАО, является С1-ингибитор (человеческий). В соответствии с действующими национальными и международными нормативными документами, определяющими порядок оказания помощи пациентам с НАО, проведен фармакоэкономический анализ применения лекарственного препарата С1-ингибитор (человеческий) в купировании приступа НАО у взрослых пациентов и детей старше 2 лет.

Ключевые слова: наследственный ангионевротический отек, C1-ингибитор, фармакотерапия, фармакоэкономический анализ

Guryanova I.¹, Romanova I.², Kozhanova I.², Belevtsev M.¹, Siamionau A.³, Solntsava A.¹

¹ Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

³ Republican Scientific and Practical Center of Medical Technologies, Informatization, Management and Economics of Public Health, Minsk, Belarus

Pharmacoeconomic Analysis of the Use of C1-inhibitor in Treatment of Hereditary Angioedema: Clinical Trial Data in Belarus

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the concept and design of research, editing, collecting material, processing, writing text – Guryanova I., Romanova I., Kozhanova I., Siamionau A.; final approval of the article – Belevtsev M., Solntsava A.

Submitted: 27.06.2024

Accepted: 16.08.2024

Contacts: guryanovairina85@gmail.com

Abstract

Hereditary angioedema (HAE) is life-threatening genetic disease, clinically manifested by recurrent acute mucosal edema affecting any part of the body, which occurs on average in one in 30,000 people. In 99% of cases, HAE is associated with quantitative (type 1) or functional (type 2) C1-inhibitor deficiency, caused by pathogenic variants in the SERPING1 gene, encoding protein C1-inhibitor. The pathophysiology of HAE is due to a vascular reaction to excessive local synthesis of bradykinin.

Patients with HAE often experience acute abdominal pain clinically similar to an acute abdominal syndrome, due to which unnecessary surgical interventions are performed. Potentially life threatening is upper airway edema, which can lead to asphyxia and death, if therapy is not assigned in time. The difficulty of diagnosing and treating patients with hereditary angioedema has a major impact on the lives of patients and their relatives. One of the medicines that has evidence in the prevention and treatment of edema in patients with HAE is a C1-inhibitor (human). Based on national and international regulatory documents, a pharmacoeconomic analysis of the use of the C1-inhibitor (human) for the treatment in adult patients and children over 2 years of age with HAE was conducted.

Keywords: hereditary angioedema, C1-inhibitor, pharmacotherapy, pharmacoeconomic analysis

Ангиоотек – это результат локального повышения проницаемости подслизистых и подкожных капилляров и венул, клинически характеризуется локализованным внезапно возникающим транзиторным и часто рецидивирующим отеком кожи

и слизистых оболочек [1]. Помимо наиболее известных провоспалительных медиаторов активации тучных клеток (гистамин; серотонин; фактор, активирующий тромбоциты; цитокины и др.), которые могут являться причиной ангиоотеков у 20% населения [2], существует вазоактивный медиатор брадикинин, который и является основным фактором временного увеличения сосудистой проницаемости у пациентов с редкой формой ангиоотека – наследственным ангиоотеком [3].

Наследственный ангионевротический отек (НАО) – редкое и потенциально жизнеугрожающее генетическое заболевание, клинически проявляющееся рецидивирующими острыми приступами отеков слизистой оболочки, поражающих любые участки тела: конечности, лицо, стенки кишечника, оболочки головного мозга, гортань и др. [4]. Спектр локализации, кратность и тяжесть приступов НАО имеют широкую вариабельность как среди пациентов из разных семей или же членов одной семьи, так и у одного и того же пациента в различные периоды жизни [5]. Наибольшую опасность представляют отеки в области нижней губы, шеи, гортани, которые могут привести к летальному исходу из-за асфиксии [6]. Отеки желудочно-кишечного тракта часто имитируют острый аппендицит и другие варианты острых состояний брюшной полости, что у недогностированных пациентов приводит к необоснованным и часто повторным оперативным вмешательствам, таким как аппендэктомии, холецистэктомии, нефрэктомии, гинекологическим операциям и др. [7].

Как для многих орфанных заболеваний, для НАО характерны низкая выявляемость и наличие отсрочки в постановке диагноза. Распространенность НАО ввиду дефицита С1-ингибитора в странах с высоким уровнем оказания диагностической и медицинской помощи составляет 1:10 000–1:50 000 населения [8]. В странах постсоветского пространства существует явная недогностированность данной патологии, поскольку выявляемость НАО в этих странах в среднем составляет 1:500 000 населения [9].

В 99% всех случаев НАО связан с недостаточностью С1-ингибитора, вызванной наличием патогенетических аллельных вариантов в гене SERPING1, кодирующем белок С1-ингибитора (OMIM #606860) [6]. В 1% описанных случаев НАО не сопровождается недостаточностью С1-ингибитора, а причиной являются определенные нарушения в генах FXII, PLG, ANGPT1, KNG1, MYOF и HS3ST6 [10–12].

С1-ингибитор – это сериновая протеаза, которая принимает участие в регуляции работы системы комплемента, кинин-калликреиновой системы, системы свертывания крови по внутреннему пути и фибринолитической системы [13]. Ранее считалось, что приступ НАО возникает в результате неконтролируемой активации системы комплемента, но в 1994–2000 гг. начали появляться данные о том, что причина возникновения НАО заключается в неспособности дисфункционального С1-ингибитора подавлять активность факторов свертывания крови, регулировать синтез плазмина, калликреина и брадикинина [14, 15]. В настоящее время достоверно известно, что приступ НАО ввиду дефицита С1-ингибитора возникает в результате временного увеличения сосудистой проницаемости, вызванного высвобождением вазоактивного медиатора брадикинина. Брадикинин активирует брадикинин-В₂-рецептор, стимулирует образование оксида азота и простаглицлина, что и приводит к повышению проницаемости эндотелия и утечке плазмы во внеклеточное пространство [3]. В патогенезе очень редкой формы НАО (без дефицита С1-ингибитора) известные аллельные варианты либо запускают повышенную активацию кинин-калликреиновой

системы, вызывая несбалансированное увеличение брадикинина (нарушения в генах FXII, PLG, KNG1), либо нарушают механизмы, участвующие в ограничении проницаемости сосудистой стенки (нарушения в генах ANGPT1, MYOF и HS3ST6) [10, 12].

Поскольку ключевую роль в развитии ангиоотеков при НАО играет брадикинин, ангиоотеки у пациентов с НАО не чувствительны к стандартной терапии (системные глюкокортикоиды, антигистаминные препараты, адреналин), применяемой для лечения пациентов с ангиоотеками, вызванными медиаторами тучных клеток, и требуют другой, патогенетически обоснованной терапии [16]. Ввиду этого без установленного диагноза пациент с НАО подвергается повышенному риску развития более тяжелой формы отека и смерти [7]. Уровень смертности от отека гортани у недиагностированных пациентов с НАО составляет приблизительно 30%, а у диагностированных – 1–3% [17, 18].

НАО ввиду дефицита С1-ингибитора подразделяют на два типа: количественный дефицит С1-ингибитора (НАО тип I) и функциональный дефицит С1-ингибитора (НАО тип II). При лабораторной диагностике НАО в качестве скринингового теста используют определение количества компонента системы комплемента С4, уровень которого, как правило, у пациентов с НАО ввиду дефицита С1-ингибитора детектируется сниженным на 50% и более от нижней границы нормы. Затем выполняют уточняющий тест – определение количества С1-ингибитора [19]. Уровень С1-ингибитора в сыворотке крови при НАО тип I снижен приблизительно на 50% от нижнего порога референсных значений. У пациентов с НАО тип II уровень С1-ингибитора при лабораторных исследованиях определяется в пределах референсных границ или же наблюдается повышение уровня в 2–3 раза [19]. Дело в том, что при НАО тип II С1-ингибитор вырабатывается в достаточном количестве, но из-за генетических нарушений, как правило в реактивном центре молекулы белка С1-ингибитора, не может функционировать, таким образом, не расходуется и накапливается в организме.

Однако снижение или повышение уровней С1-ингибитора и С4-компонента системы комплемента в крови может определяться не только при НАО, но и при приобретенных заболеваниях: длительных вирусных или бактериальных инфекциях, при аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваниях, при глиобластоме, раке поджелудочной железы и желудка, плоскоклеточном раке легкого и т. д. [20], которые также могут сопровождаться ангиоотеками. Несмотря на то что при этих состояниях отклонения от референсных значений не всегда будут более чем на 50% от нижней границы нормы, это может сбивать при определении истинной причины возникновения ангиоотеков. В отличие от пациентов с НАО, у пациентов с транзиторным дефицитом компонентов системы комплемента после излечения от основного заболевания уровни компонентов системы комплемента в крови нормализуются.

Сложность диагностики пациентов с НАО сводится не только к тому, что это редкое заболевание, но и к тому, что ген SERPING1 относится к генам с низкой пенетрантностью. В результате этого у носителя патогенетического нарушения, несмотря на то что дефицит С1-ингибитора присутствует с рождения, первый приступ НАО может развиваться без каких-либо клинических предпосылок и в любом возрасте. Также у пациента с НАО могут быть сопутствующие аутоиммунные или лимфопролиферативные заболевания. Важно отметить, что среди европейской популяции медиана дебюта НАО ввиду дефицита С1-ингибитора приходится на 8–12-летний возраст, однако описаны и случаи дебюта как в 1 год, так и после 40–60 лет [21–23]. В свою

очередь, отсутствие или позднее применение эффективной терапии приступа НАО может привести к смерти пациента по причине обструкции верхних дыхательных путей [18].

В среднем от появления первых симптомов до постановки диагноза у пациентов с НАО проходит 10–13 лет, что приводит к снижению качества жизни пациентов, развитию тяжелых осложнений и летальности [21]. Приступы НАО оказывают разностороннее влияние на физическое и психологическое здоровье пациентов, на уровень независимости и социальные отношения [24].

Известны триггерные факторы, которые наиболее часто могут привести к возникновению приступа НАО (чувство тревоги, стресс, хирургические вмешательства, стоматологические процедуры, травмы, сдавливание конечностей, беременность, менструация, овуляция, прием ЛП, содержащих эстрогенные гормоны и др.), но также приступы могут возникать и без видимой причины [19]. Однако фактически одна и та же причина не всегда может спровоцировать приступ у отдельного пациента, либо характерные триггеры со временем могут изменяться. Привычная пациенту локализация и частота приступов может изменяться на протяжении жизни пациента под воздействием внешних факторов или по необъяснимым причинам [25].

ЛП первой линии при купировании острого приступа НАО являются: нативный или рекомбинантный С1-ингибитор, антагонист второго рецептора брадикинина (икатибант) и ингибитор белка калликреина (экалантид). При недоступности препаратов первой линии возможно применение трансфузии плазмы, обработанной растворителем-детергентом (SDP), или свежезамороженной плазмы (СЗП). Применение антифибринолитиков (например, транексамовая кислота) или андрогенов (например, даназол) при лечении острых приступов НАО не рекомендовано ввиду их низкой эффективности [19].

С1-ингибитор (зарегистрирован в Республике Беларусь с 2020 г.) – концентрат, получаемый из донорской крови. Для купирования отеков С1-ингибитор назначают не позднее 30 минут от начала приступа. СЗП для купирования отека используют в случае отсутствия быстрого доступа к концентрату С1-ингибитора, тем не менее СЗП не может рассматриваться как эквивалент патогенетической терапии (как в контексте купирования отеков, так и в контексте краткосрочной профилактики), так как не стандартизирована по количеству С1-ингибитора и компонентов, потенциально способных вызвать ангиоотек у пациента с НАО.

ЛП Синрайз (С1-ингибитор (человеческий)) получен из плазмы человека, впервые одобрен в октябре 2008 г. для предотвращения приступов НАО на основании результатов клинических испытаний фазы III. Европейское одобрение было получено в 2011 г., в 2017 г. ЕМА разрешило использование препарата в педиатрии для лиц старше 6 лет для предотвращения приступов НАО, а также его использование для лечения острых приступов у детей в возрасте 2 лет и старше [26]. Согласно результатам доступных клинических исследований, инфузия С1-ингибитора оказалась эффективным средством как для лечения, так и для профилактики НАО как у взрослых, так и у детей.

Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование лечения острых приступов НАО (CHANGE 1A) показало, что введение С1-ингибитора обеспечивало статистически значимое сокращение времени до облегчения симптомов по сравнению с плацебо (общее количество пациентов – 83; дети от 2 до 17 лет – 15 человек) [27].

Среднее время до наступления облегчения симптомов приступа: в группе препарата (n=36) – 2 часа; в группе плацебо (n=35) – в среднем 4 часа. Среднее время до полного облегчения симптомов приступа: в группе препарата (n=36) – 12,3 часа; в группе плацебо (n=35) – 31,6 часа [27].

Опыт применения С1-ингибитора представлен Lumry et al. (2013) по результатам серии исследований. 46 детей (в возрасте от 2 до 17 лет) получили в общей сложности 2237 инъекций С1-ингибитора как для экстренного лечения, так и для профилактики НАО в четырех исследованиях (CHANGE 1 [LEVP2005-1A & LEVP2005-1B], CHANGE 2 [LEVP2005-1A и LEVP2005-1B], LEVP2006-1) и CHANGE 3 [LEVP2006-4]). Среднее время до начала явного облегчения острого приступа (LEVP2005-1A; n=12) составило 30 минут при приеме 1000 ЕД С1-ингибитора (с дополнительным введением 1000 ЕД при необходимости) по сравнению с 2 часами в группе плацебо. Большинство этих приступов явились болями в области желудочно-кишечного тракта, при этом один приступ сопровождался умеренным отеком лица.

В расширенном открытом исследовании (LEVP2006-1; n=22) облегчение симптомов началось в течение 4 часов после введения препарата у 19 пациентов [28].

В клиническом испытании CHANGE 1A (LEVP2005-1A) приняли участие 12 детей в возрасте от 6 до 17 лет, у которых развился отек в различных областях тела после острого приступа и которые были случайным образом распределены для получения либо плацебо, либо С1-ингибитора. В этом исследовании семерых детей лечили С1-ингибитором (средний возраст – 7 лет, средний вес – 56,7 кг (24,5–85,3 кг)) и пятерых – плацебо. Наиболее частым симптомом была боль в области желудочно-кишечного тракта. Результаты показали уменьшение отека в течение 4 часов после первоначального лечения у 5 из 7 участников, получавших С1-ингибитор, по сравнению с 2 из 5 пациентов, получавших плацебо [29].

В открытом исследовании безопасности/эффективности повторного воздействия С1-ингибитора для лечения острого приступа НАО (CHANGE 2) пациенты получали препарат внутривенно в дозе 1000 ЕД для лечения любых умеренных и тяжелых эпизодов отека (113 пациентов, из них 22 ребенка в возрасте от 2 до 17 лет) [29]. 101 участник сообщил о 598 атаках (95% атак купировано в течение 4 часов; среднее время до начала облегчения симптомов – 0,75 часа). У 22 детей в общей сложности развился 121 приступ, при этом наиболее часто называемыми симптомами были желудочно-кишечные расстройства (53%) и отек лица (23%) [29]. При этом 88 эпизодов приступов лечили 1 дозой С1-ингибитора, а 33 приступа купировали 2 дозами С1-ингибитора. Купирование симптомов отека началось в течение 1 часа после начального введения С1-ингибитора в 79% случаев, через 4 часа этот показатель увеличился до 89%. В 67% приступов с поражением верхних дыхательных путей заметное и однозначное улучшение наблюдалось в течение 1 часа после введения начальной дозы [28].

В небольшом открытом исследовании однократного введения С1-ингибитора для оценки ответа и фармакокинетики/фармакодинамики при использовании различных дозировок для лечения приступов острого АО у детей в возрасте до 12 лет с НАО (SHR616-203) участвовали 9 детей в возрасте от 2 до 11 лет и весом от 10 до 25 кг с острыми приступами НАО, которые для купирования приступа получили С1-ингибитор в диапазоне разовых доз от 500 до 1500 ЕД [29]. Все 9 пациентов в течение 4 часов после начала лечения С1-ингибитором отметили облегчение симптомов

обострения заболевания: время до наступления облегчения симптомов для всех участников было в течение 4 часов (от 0,25 до 2,5 часа) [29].

В статье использованы данные регистра пациентов с НАО Республики Беларусь государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», а также данные опроса, в котором приняли участие 78 белорусских пациентов с установленным диагнозом НАО тип I или НАО тип II, 37 пациентов мужского пола и 41 – женского (1:1,11). Опрос проводили с января 2023 г. по январь 2024 г. сотрудники белорусского Республиканского общественного объединения «Помощь пациентам с наследственным ангиоотеком». Согласие на обработку персональных данных получено у всех пациентов и/или их официальных опекунов.

При проведении фармакоэкономического исследования в качестве вмешательства, с которым проводилось сравнение экономической целесообразности применения ЛП Синрайз®, выбраны схемы терапии, определенные актуальными клиническими рекомендациями [19, 30, 31], клиническим протоколом «Диагностика и лечение первичных иммунодефицитов у взрослых» в Республике Беларусь [32], типичной практикой лечения пациентов с подтвержденным или неподтвержденным диагнозом НАО, наличием ЛП на фармацевтическом рынке.

При проведении фармакоэкономического исследования рассмотрены несколько вариантов развития приступа АО (жизнеугрожающих) и вариантов купирования:

- для пациента с подтвержденным диагнозом НАО (взрослый пациент трудоспособного возраста или ребенок весом свыше 25 кг): отек гортани / абдоминальная боль (вызов бригады скорой медицинской помощи (СМП), в/в 1000 МЕ ЛП С1-ингибитора при начальных признаках острого приступа); отек гортани / абдоминальная боль (вызов бригады СМП, в/в 1000 МЕ ЛП С1-ингибитора при начальных признаках острого приступа; вторая доза 1000 МЕ может быть введена через 60 минут в случае, если пациент не ответил на терапию надлежащим образом); отек гортани / абдоминальная боль (вызов бригады СМП, госпитализация в отделение анестезиологии и реанимации, в/в СЗП, глюкокортикоид (ГК), антигистаминный ЛП, нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП), госпитализация в терапевтическое отделение для наблюдения с продолжением введения симптоматической терапии (ГК, антигистаминные ЛП, НПВП));
- для пациента с подтвержденным диагнозом НАО (ребенок весом менее 25 кг): отек гортани / абдоминальная боль (вызов бригады СМП, в/в 500 МЕ ЛП С1-ингибитора при начальных признаках острого приступа); отек гортани / абдоминальная боль (вызов бригады СМП, в/в 500 МЕ ЛП С1-ингибитора при начальных признаках острого приступа, вторая доза 500 МЕ может быть введена через 60 минут в случае, если пациент не ответил на терапию надлежащим образом); отек гортани / абдоминальная боль (вызов бригады СМП, госпитализация в отделение анестезиологии и реанимации, в/в СЗП, ГК, антигистаминный ЛП, НПВП, госпитализация в терапевтическое отделение для наблюдения с продолжением введения симптоматической терапии (ГК, антигистаминные ЛП, НПВП)). При любом варианте оказания помощи пациенту учитывались и непрямые медицинские затраты, связанные с временной утратой трудоспособности (в случае оказания помощи взрослому пациенту трудоспособного возраста, для ближайшего родственника ребенка в возрасте до 14 лет);

- для пациента с подтвержденным диагнозом НАО (взрослый пациент трудоспособного возраста или ребенок весом свыше или ниже 25 кг): отек гортани (вызов бригады СМП, госпитализация пациента в отделение анестезиологии и реанимации, далее перевод в терапевтическое отделение больницы, фармакотерапия: ГК, антигистаминный ЛП, НПВП, СЗП), абдоминальная боль (вызов бригады СМП, госпитализация пациента в отделение анестезиологии и реанимации, далее перевод в хирургическое отделение больницы, оперативное вмешательство, фармакотерапия: ГК, антигистаминный ЛП, НПВП, СЗП).

Фармакоэкономическое исследование проведено в соответствии с Инструкцией по применению «Порядок проведения клинико-экономических исследований», утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь от 03.10.2008, регистрационный № 75-0708.

При проведении исследования использован анализ «минимизации затрат». Анализ «минимизации затрат» (cost-minimization analysis) является частным случаем анализа эффективности затрат. Используется для оценки альтернативных технологий, при условии что два или более метода вмешательства дают одинаковый (равноценный) клинический эффект. Данный анализ выявляет наиболее экономный метод вмешательства.

При проведении анализа используются формулы 1 или 2:

$$CMA = DC1 - DC2 \quad (1),$$

или

$$CMA = (DC1 + IC1) - (DC2 + IC2) \quad (2),$$

где CMA – показатель разницы затрат;

DC1 и IC1 – прямые и непрямые затраты при применении 1-го метода;

DC2 и IC2 – прямые и непрямые затраты при применении 2-го метода.

При проведении базового анализа и анализа чувствительности учитывались прямые и непрямые медицинские расходы.

Прямые медицинские затраты включали затраты, связанные с купированием приступа АО у взрослых и детей старше 2 лет (с диагностированным и недиагностированным НАО), а также затраты на госпитальные услуги [33–37] в случае необходимости лечения в стационарных условиях и розничные цены на ЛП по данным из открытых интернет-источников [38]. Цена на ЛП Синрайз® (лиофилизированный порошок для приготовления раствора для внутривенного введения 500 МЕ во флаконах в упаковке № 2 в комплекте: растворитель во флаконах 5 мл № 2, устройство для переноса с фильтрацией № 2, одноразовый шприц 10 мл № 2, комплект для венопункции № 2, защитная салфетка № 2) взята по данным из открытого интернет-ресурса: поставщики по результатам процедур закупок ЛС, не вошедших в централизованный план закупок Министерства здравоохранения Республики Беларусь, – 1600 долл. США [39]. Непрямые медицинские затраты – затраты, связанные с социальными выплатами в случае листа временной нетрудоспособности для пациентов трудоспособного возраста или по уходу за ребенком до 14 лет. Обоснование выбора анализа «минимизации затрат» в фармакоэкономическом исследовании обусловлено тем, что в обнаруженных клинических исследованиях отсутствуют сведения о различиях в значимых показателях (смертность, тяжелые исходы – цистостомии, инсульты и т. д.),

а основным клиническим исходом является длительность приступа в часах и минутах, результатом которого во всех исследованиях является восстановление – регресс симптоматики, клиническая эффективность принимается в качестве сопоставимой. Анализ чувствительности включал стоимостные характеристики ЛП и госпитальных услуг (минимальные, максимальные, средние). Рассчитана целевая популяция пациентов, нуждающихся в назначении ЛП Синрайз®. Курсы валют на 22.06.2022: доллар – 2,5421 бел. руб. [40]. Дисконтирование не проводилось.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В Республике Беларусь в регистре пациентов с НАО числится 103 пациента с генетически подтвержденным диагнозом, среди которых 38,8% (n=40) пациентов мужского пола и 61,2% (n=63) пациентов женского пола (соотношение 1:1,6). У всех пациентов выявлены патогенные нарушения в гене SERPING1. Таким образом, частота выявляемости НАО ввиду дефицита С1-ингибитора в Беларуси составляет 1:89 300, относительно численности населения на 1 января 2023 г. [41].

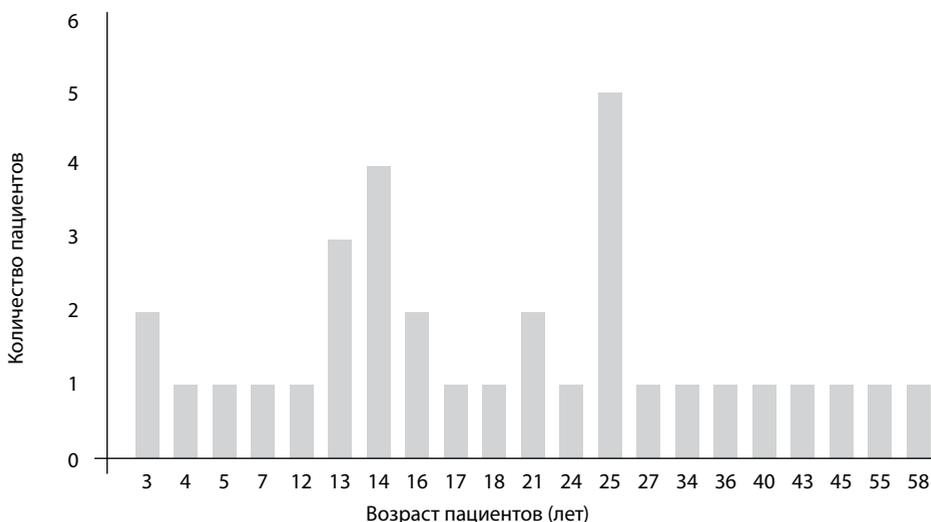
В регистр включено 56% (103/184 пациента) от ожидаемого количества, учитывая предполагаемую распространенность НАО ввиду дефицита С1-ингибитора 1:50 000, что ниже, чем в европейском регистре среди пациентов из Венгрии (91,2%; 176/193 пациента), Италии (61,2%; 740/1209 пациентов), но выше, чем среди пациентов из Франции (20,5%; 268/1305 пациентов), Греции (14,4%; 30/208 пациентов) и Румынии (21,6%; 83/385 пациентов) [42]. Данные из белорусского регистра отражают то, что частота выявляемости НАО в Республике Беларусь составляет 1,11 на 100 000 населения и является более высокой, чем у непосредственных географических соседей, таких как Латвия (0,52 на 100 000), Россия (0,22 на 100 000), Украина (0,09 на 100 000), и схожа с Польшей (1,11 на 100 000) [9].

Медиана возраста пациентов с НАО из белорусского регистра составила 34,4 года, и 19,4% (n=20) пациентов по состоянию на март 2024 г. находились в возрасте до 18 лет. У белорусских пациентов в регистре отмечены различные локализации приступов: отеки верхних конечностей, нижних конечностей, губ(-ы), глаз(-а), щеки/уха, лица, гортани, внутренних органов, спины / груди / бока (мягких тканей туловища), ягодицы/бедр, гениталий, колена, внутренний отек шеи и отек капюшонной мышцы. У 85,3% пациентов локализация отеков затрагивала кожные покровы, у 69,5% пациентов – абдоминальную область, у 47,4% пациентов – гортань. Несмотря на то что отек гортани менее свойственен детям, особое внимание хотелось бы уделить тому факту, что в регистр внесен пациент, у которого дебют заболевания произошел в возрасте 4 лет, а локализация первого отека затрагивала область гортани.

Среди пациентов, принявших участие в опросе, 62 (79,5%) были в возрасте 18 лет и старше. Медиана возраста пациентов на момент проведения опроса составила 31,5 года (диапазон: 4–89 лет), медиана возраста на момент первых клинических проявлений НАО – 12 лет (диапазон: до года – 60 лет). Медиана отсрочки постановки точного диагноза от начала первых симптомов составила 9 лет.

Анализ течения заболевания у каждого пациента позволяет оказывать медицинскую помощь в нужном объеме и тем самым способствовать сокращению риска неблагоприятных исходов приступов и др. Приступы НАО могут возникать как ввиду воздействия разнообразных триггерных факторов, так и без видимой причины. Образ жизни пациента, характер выполняемой работы, общее состояние здоровья,

количество стрессовых ситуаций и др. могут напрямую повлиять на количество приступов. Также при прекращении воздействия на пациента данных триггерных факторов количество приступов может сократиться. Ввиду этого в международных рекомендациях указано, что клинический мониторинг пациентов с НАО необходимо осуществлять не реже 1 раза в год и учитывать не только количество и локализацию приступов, но и их влияние на психоэмоциональное состояние пациента, а также уточнять информацию о планах пациента (например, планирование смены места жительства, беременности, предстоящие сессия/экзамены, путешествие, плановые операции, стоматологические процедуры и др.) для того, чтобы скорректировать терапевтическую помощь, чтобы не допустить повышения влияния приступов на повседневную активность пациента и его родственников [19]. К сожалению, белорусские пациенты с НАО могут не предоставлять информацию о своем заболевании и количестве приступов в учреждения здравоохранения по месту жительства или же для внесения в регистр на протяжении нескольких лет. На момент опроса пациентов собрана информация о 1166 приступах (включая отеки рук, ног, лица, а также отеки внутренних органов) за последние 12 месяцев, медиана – 13 (диапазон: 0–97), среди которых 9,4% составили отеки лица или шеи, 37,0% – отеки внутренних органов. За анализируемый период времени у 22 пациентов произошел отек гортани, всего 59 приступов, с частотой от 1 до 11 приступов в зависимости от пациента. При осуществлении клинического мониторинга необходимо учитывать, что НАО – это заболевание, при котором все пациенты подвержены риску развития отека гортани и смерти от асфиксии, независимо от возраста дебюта заболевания и локализации предыдущих приступов [43]. В ходе опроса 33 пациента ответили на вопрос об их возрасте на момент первого приступа отека гортани, данные представлены на рисунке.



Графическое изображение данных, полученных от 33 пациентов, об их возрасте на момент первого отека гортани
Graphical representation of data obtained from 33 patients on their age at the time of the first laryngeal edema

62 пациента из 78 приняли участие в более расширенном опросе, проведенном по итогам 2023 года. Анализ полученных данных показал, что за последние 12 месяцев отмечена 51 госпитализация из-за острого приступа НАО, в том числе 56,9% (n=29) – в отделение анестезиологии и реанимации. При анализе данных опроса отмечено, что, несмотря на наличие установленного диагноза НАО, за последние 12 месяцев пациенты 4 раза подвергались хирургическим вмешательствам по причине отека внутренних органов. 61,3% пациентов (n=38) отметили пропуск рабочих или учебных дней из-за приступов НАО за последние 12 месяцев в общем количестве 1009 дней. 61,3% пациентов (n=38) указали, что за последние 12 месяцев по причине приступа НАО они вынужденно пропускали запланированные мероприятия и/или поездки, количество таких событий составило 178. Кроме этого, зафиксировано 307 пропусков запланированных событий или дней работы/учебы среди родственников и близких пациентов по причине осуществления ухода и оказания помощи во время острого приступа НАО у пациента. 50 пациентов из 62 ответили на вопрос о терапии, примененной медицинскими работниками в момент острого приступа НАО. Только 19/50 пациентов (38%) отметили, что за последние 12 месяцев для купирования АО применялись препараты, одобренные в качестве терапии острого приступа НАО.

Стоимость случая купирования любого приступа НАО у взрослого пациента трудоспособного возраста внутривенным введением С1-ингибитора (человеческого) 1000 МЕ (с учетом вызова бригады СМП) составила 4216,51 бел. руб.; 2000 МЕ – 8283,71 бел. руб.

В случае купирования приступа отека гортани у взрослых пациентов трудоспособного возраста с установленным диагнозом НАО при госпитализации пациента в учреждение здравоохранения и оказания помощи с применением НПВП, антигистаминных ЛП, ГК и СЗП (при отсутствии возможности применения С1-ингибитора) стоимость случая составила в среднем 3849,98 бел. руб. при включении в схему терапии СЗП (на возмездной и безвозмездной основе) и в среднем 4564,47 бел. руб. при включении в схему терапии патогенредуцированной плазмы.

При купировании приступа болей в животе у взрослых пациентов трудоспособного возраста с установленным диагнозом НАО при отсутствии возможности применения С1-ингибитора стоимость составила в среднем 4366,20 бел. руб. при включении в схему терапии СЗП (на возмездной и безвозмездной основе) и в среднем 5022,73 бел. руб. при включении в схему терапии патогенредуцированной плазмы.

Стоимость случая купирования любого приступа у детей весом выше 25 кг внутривенным введением С1-ингибитора 1000 МЕ (с учетом вызова бригады СМП) составила 4216,51 бел. руб.; 2000 МЕ – 8283,71 бел. руб.

Стоимость случая купирования любого приступа у детей весом ниже 25 кг внутривенным введением С1-ингибитора 500 МЕ (с учетом вызова бригады СМП) составила 2182,91 бел. руб.; 1000 МЕ – 4216,51 бел. руб.

Купирование отека гортани у детей весом менее 25 кг с установленным диагнозом НАО (при отсутствии возможности применения С1-ингибитора) составило в среднем 2393,50 бел. руб. при включении в схему терапии СЗП (на возмездной и безвозмездной основе) и 3049,07 бел. руб. при включении в схему терапии патогенредуцированной плазмы.

Купирование приступа болей в животе у детей (весом менее 25 кг) с установленным диагнозом НАО (при отсутствии возможности применения С1-ингибитора)

составило в среднем 2925,92 бел. руб. при включении в схему терапии СЗП (на возмездной и безвозмездной основе) и в среднем 3428,98 бел. руб. при включении в схему терапии патогенредуцированной плазмы.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Низкая пенетрантность генов и смешанная клиническая картина у пациентов с НАО могут способствовать упущению истинного семейного анамнеза, что в целом может повлиять на достоверность диагностики НАО. В связи с этим при диагностике необходимо использовать комплекс из критериев клинической картины и из результатов лабораторных исследований. Без установленного диагноза пациенты с НАО имеют повышенный риск развития более тяжелой формы отека и смерти, поскольку отеки могут ошибочно принимать за аллергическую реакцию и применять неэффективное терапевтическое лечение. Однако даже после постановки диагноза без наличия доступа к эффективной терапии пациенты и их родственники продолжают испытывать бремя заболевания, остаются не защищенными от развития тяжелых приступов и жизнеугрожающих ситуаций.

В Республике Беларусь ЛП Синрайз (С1-ингибитор) зарегистрирован в 2020 г. для лечения и предпроцедурной профилактики приступов НАО у взрослых, подростков и детей (2 года и старше), для стандартной профилактики приступов НАО у взрослых, подростков и детей (6 лет и старше) с тяжелыми и рецидивирующими приступами НАО. По результатам анализа «минимизации затрат» с позиции системы здравоохранения Республики Беларусь у пациентов с установленным диагнозом НАО применение С1-ингибитора (человеческого) в дозе 1000 МЕ может быть экономически обосновано у взрослого пациента трудоспособного возраста при купировании приступа отека гортани и при купировании приступа болей в животе; а в дозе 500 МЕ – у детей (весом менее 25 кг) при купировании приступа отека гортани и приступа болей в животе.

Настораживает тот факт, что 44,0% белорусских пациентов (n=22), ответивших на вопрос о примененной им терапии при остром состоянии, отметили, что для купирования приступов им применялись антифибринолитики, глюкокортикоиды, андрогены, анаболические стероиды, гормоны, которые не рекомендованы для использования при остром приступе НАО [19].

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Borisova T.V., Sokurenko S.I. *Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema*. 2014;3:71–79. doi: 10.17816/clinpract5371-82. (in Russian)
2. Bernstein J.A., Lang D.M., Khan D.A. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(5):1270–1277. doi: 10.1016/j.jaci.2014.02.036.
3. Marceau A., Bachelard H., Bouthillier J. Bradykinin receptors: Agonists, antagonists, expression, signaling, and adaptation to sustained stimulation. *Int Immunopharmacol*. 2020;82:106305. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106305.
4. Cicardi M., Aberer W., Banerji A. 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.
5. Bova M., Feo G.D., Parente R. Hereditary and Acquired Angioedema: Heterogeneity of Pathogenesis and Clinical Phenotypes. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;175(3):126–135. doi: 10.1159/000486312.
6. Maas C., López-Lera A. Hereditary angioedema: insights into inflammation and allergy. *Mol. Immunol*. 2019;112:378–386. doi: 10.1016/j.molimm.2019.06.017.
7. Cicardi M., Zuraw B.L. Angioedema due to bradykinin dysregulation. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1132–1141. doi: 10.1016/j.jaip.2018.04.022.
8. Jindal A.K., Bishnoi A., Dogra S. Hereditary Angioedema: Diagnostic Algorithm and Current Treatment Concepts. *Indian Dermatol Online J*. 2021;12(6):796–804. doi: 10.4103/idoj.idoj_398_21.

9. 2019 HAEi regional workshop South Eastern Europe. *HAE International [Electronic resource]*. Available at: <https://haei.org/2019-haei-regional-workshop-south-eastern-europe/> (accessed 26.10.2020).
10. Bork K., Machnig T., Wulff K. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative Evidence. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):289. doi: 10.1186/s13023-020-01570-x.
11. Ariano A., D'Apollito D., Bova M. A myoferlin gain-of-function variant associates with a new type of hereditary angioedema. *Allergy.* 2020;75(11):2989–2992. doi: 10.1111/all.14454.
12. Bork K., Wulff K., Möhl B.S. Novel hereditary angioedema linked with a heparan sulfate 3-O-sulfotransferase 6 gene mutation. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148(4):1041–1048. doi: 10.1016/j.jaci.2021.01.011.
13. Davis A., Lu F., Mejia P. C1 inhibitor, a multi-functional serine protease inhibitor. *Thromb. Haemost.* 2010;104(5):886–93. doi: 10.1160/TH10-01-0073.
14. Shoemaker L.R., Schurman S.J., Donaldson V.H. Hereditary angioneurotic oedema: characterization of plasma kinin and vascular permeability-enhancing activities. *Clin Exp Immunol.* 1994;95(1):22–28. doi: 10.1111/j.1365-2249.1994.tb06009.x.
15. Kaplan A.P., Joseph K. Pathogenesis of hereditary angioedema: the role of the bradykinin-forming cascade. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017;37(3):513–525. doi: 10.1016/j.jiac.2017.04.001.
16. Pampura A.N., Vitkovskaya I.P., Fomina D.S. Routing principles for patients with hereditary angioedema. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr.* 2021;66(3):94–101. doi: 10.21508/1027–4065–2021–66–3–94–101. (in Russian)
17. Betschel S., Badiou J., Binkley K. The International/Canadian hereditary angioedema guideline. *Allergy Asthma and Clin. Immunol.* 2019;25(15):72. doi: 10.1186/s13223-019-0376-8.
18. Bork K., Hardt J., Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2012;130(3):692–7. doi: 10.1016/j.jaci.2012.05.055.
19. Maurer M., Magerl M., Betschel S. 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.
20. Hausburg M.A., Williams J.S., Banton K.L. C1 esterase inhibitor-mediated immunosuppression in COVID-19: Friend or foe? *Clinical Immunology Communications.* 2022;2:83–90. doi: 10.1016/j.clicom.2022.05.001.
21. Zanichelli A., Magerl M., Longhurst H.J. Improvement in diagnostic delays over time in patients with hereditary angioedema: findings from the katibant Outcome Survey. *Clinical and translational allergy.* 2018;8:42. doi: 10.1186/s13601-018-0229-4.
22. Longhurst H., Cicardi M. Hereditary angio-oedema. *Lancet.* 2012;379(9814):474–81. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60935-5.
23. Guryanova I.E., Skapavets K.Ya., Liubushkin A.V. Demographic characteristics of patients with genetically confirmed hereditary angioedema in the Republic of Belarus. *Immunopathology, allergology, infectology.* 2022;2:12–18. doi: 10.14427/jipai.2022.2.12. (in Russian)
24. Weller K., Magerl M., Peveling-Oberhag A. The Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) – assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference. *Allergy.* 2016;71(8):1203–9. doi: 10.1111/all.12900.
25. Bork K., Davis-Lorton M. Overview of hereditary angioedema caused by C1-inhibitor deficiency: assessment and clinical management. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2013;45(1):7–16.
26. *Instruction Leaflet for use of the drug CINRYZE for medical application.* Center for Expertise and Testing in Healthcare [Electronic resource]. Available at: https://rceth.by/NDfiles/instr/10869_20_s.pdf. (accessed 19.03.2024).
27. Zuraw B.L., Busse P.J., White M. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *The New England Journal of Medicine.* 2010;363(6):513–22. doi: 10.1056/NEJMoa0805538.
28. Lumry W., Manning M.E., Hurewitz D.S. Nanofiltered C1-esterase inhibitor for the acute management and prevention of hereditary angioedema attacks due to C1-inhibitor deficiency in children. *The Journal of Pediatrics.* 2013;162(5):1017–1022. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.11.030.
29. Lumry W., Soteres D., Gower R. Safety and efficacy of C1 esterase inhibitor for acute attacks in children with hereditary angioedema. *Pediatric Allergy and Immunology.* 2015;26(7):674–80. doi: 10.1111/pai.12444
30. *Hereditary angioedema. Russian association of allergists and clinical immunologists [Electronic resource]*. Available at: https://raaci.ru/dat/pdf/KR_NAO_2020.pdf (accessed 19.03.2024).
31. Bork K., Ayygören-Pürsün E., Bas M. Guideline: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Allergo J Int.* 2019;28:16–29. doi: 10.1007/s40629-018-0088-5.
32. *Clinical protocol "Diagnostics and treatment of primary immunodeficiencies in adults" in Belarus.* National Legal Internet Portal of the Republic of Belarus [Electronic resource]. Available at: <https://pravo.by/document/?guid=3961&p0=W22239083p> (accessed 19.03.2024).
33. *Paid services of 1-st city clinical hospital [Electronic resource]*. Available at: <https://www.1gkb.by/platnye-uslugi/perechen-platnykh-uslug-dlya-grazhdan-rb> (accessed 25.03.2024).
34. *Paid services of city clinical emergency hospital of Minsk [Electronic resource]*. Available at: <http://www.bsmp.by/media/doc/hirurgiya20012022-2.pdf> (accessed 25.03.2024).
35. *Paid services of city emergency aid station [Electronic resource]*. Available at: <https://minsk-smp.by/> (accessed 25.03.2024).
36. *Paid services of The Children's Surgery National Applied Research Hospital [Electronic resource]*. Available at: <http://dhc.by/price-2/> (accessed 25.03.2024).
37. *Paid services of Minsk regional children's clinical hospital [Electronic resource]*. Available at: <http://modkb.by/prejskuranty-dlya-grazhdan-rb/312-konsultatsii-vrachej-spetsialistov> (accessed 25.03.2024).
38. *Service for searching for medicines in pharmacies in Belarus [Electronic resource]*. Available at: <https://tabletki.by> (accessed 25.03.2024).
39. *Belpfarmatsiya [Electronic resource]*. Available at: <https://pharma.by/partners/information> (accessed 25.03.2024).
40. *Financial Internet resource of Belarus [Electronic resource]*. Available at: https://myfn.by/bank/kursy_valjut_nbrb/usd/22-06-2022 (accessed 25.03.2024).
41. *Official website of the President of the Republic of Belarus [Electronic resource]*. Available at: <https://president.gov.by/ru/belarus/numbers> (accessed 25.03.2024).
42. Zanichelli A., Farkas H., Bouillet L. The Global Registry for Hereditary Angioedema due to C1-Inhibitor Deficiency. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021;61(1):77–83. doi: 10.1007/s12016-021-08855-4.
43. Bowen T., Cicardi M., Farkas H. Canadian 2003 International Consensus Algorithm For the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(3):629–37. doi: 10.1016/j.jaci.2004.06.043.