



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

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

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Применение ланаделумаба в долгосрочной профилактике у пациентов детского возраста с наследственным ангионевротическим отеком в Республике Беларусь

Конфликт интересов: не заявлен.

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

Подана: 05.05.2025

Принята: 10.06.2025

Контакты: guryanovairina85@gmail.com

Резюме

Наследственный ангионевротический отек (НАО) – редкое генетическое заболевание, характеризующееся рецидивирующими эпизодами отеков, затрагивающих кожу, слизистые оболочки и внутренние органы. Чаще всего НАО обусловлен дефицитом С1-ингибитора, что приводит к активации калликреин-кининовой системы и избыточной продукции брадикинина – основного медиатора, вызывающего вазодилатацию и повышение сосудистой проницаемости, лежащих в основе клинических проявлений заболевания. Целью данного исследования было оценить эффективность долгосрочной профилактической терапии ланаделумабом у пациентов детского возраста старше 12 лет с тяжелым течением заболевания, а также провести описание эпидемиологических характеристик пациентов с НАО в Республике Беларусь. На момент проведения анализа молекулярно-генетически подтвержденный диагноз НАО был установлен у 105 пациентов, из которых 20 находились в возрасте до 18 лет. Все случаи заболевания связаны с аллельными вариантами в гене С1-ингибитора (C1-INH). Оценочная частота НАО, обусловленного дефицитом С1-ингибитора, в Республике Беларусь составляет 1 : 87 000. Оценка эффективности ланаделумаба проводилась на основе анализа изменений в частоте и локализации ангиоотеков за 12 месяцев до и после начала терапии, а также по результатам клинико-лабораторного мониторинга. Применение ланаделумаба у 2 пациентов, рожденных в 2008 и 2010 годах, позволило добиться значительного снижения частоты и тяжести отеков, продемонстрировав высокую клиническую эффективность препарата в рамках долгосрочной профилактики. Проведен фармакоэкономический анализ целесообразности применения лекарственного препарата ланаделумаба в профилактике приступов ангионевротического отека у пациентов старше 12 лет с наследственным ангионевротическим отеком в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь.

Ключевые слова: наследственный ангионевротический отек, C1-ингибитор, ланаделумаб, долгосрочная профилактика, фармакоэкономика

Guryanova I.✉, Zharankova Yu., Belevtsev M., Kozhanova I., Romanova I., Solntsava A.

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

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Use of Lanadelumab for Long-Term Prophylaxis in Pediatric Patients with Hereditary Angioedema in the Republic of Belarus

Conflict of interest: nothing to declare.

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

Submitted: 05.05.2025

Accepted: 10.06.2025

Contacts: guryanovairina85@gmail.com

Abstract

Hereditary angioedema (HAE) is a rare genetic disorder characterized by recurrent episodes of edema affecting the skin, mucous membranes, and internal organs. It is most commonly caused by a deficiency or dysfunction of the C1 inhibitor, which leads to activation of the kallikrein-kinin system and excessive production of bradykinin – the key mediator responsible for vasodilation and increased vascular permeability underlying the clinical manifestations of the disease. This study aimed to evaluate the effectiveness of long-term prophylactic therapy with lanadelumab in pediatric patients over 12 years of age with severe HAE and to describe the epidemiological characteristics of HAE in the Republic of Belarus. At the time of analysis, HAE had been diagnosed in 105 patients nationwide, including 20 individuals under 18. In all cases, the diagnosis was confirmed by molecular genetic testing, and all were associated with pathogenic variants in the C1 inhibitor (C1-INH). The estimated prevalence of HAE due to C1-inhibitor deficiency in the Republic of Belarus is 1 in 87,000. The effectiveness of lanadelumab was assessed by comparing the frequency and localization of angioedema episodes during the 12 months before and after treatment initiation, alongside clinical and laboratory monitoring. The use of lanadelumab in two patients, born in 2008 and 2010, resulted in a significant reduction in the frequency and severity of edema, demonstrating the high clinical efficacy in long-term prophylaxis. A pharmacoeconomic analysis of the feasibility of using the drug lanadelumab in the prevention of attacks of angioedema in patients over 12 years of age with hereditary angioedema in the healthcare system of the Republic of Belarus was conducted.

Keywords: hereditary angioedema, C1-inhibitor, lanadelumab, long-term prophylaxis, pharmacoeconomics

■ ВВЕДЕНИЕ

Наследственный ангионевротический отек (НАО) – редкое генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, в большинстве случаев (около 99%) обусловленное аллельными вариантами гена С1-ингибитора (C1-INH), приводящими к дефициту или дисфункции данного белка [1]. Распространенность НАО в мировой популяции составляет примерно 1 случай на 50 000 населения [2]. НАО, обусловленный дефицитом С1-ингибитора, подразделяется на 2 типа: НАО тип I (≈85% случаев), характеризующийся снижением уровня С1-ингибитора, и НАО тип II (≈15% случаев), при котором уровень белка остается в пределах нормы, но его функциональная активность снижена [1].

Оставшийся 1% случаев НАО приходится на форму заболевания без дефицита С1-ингибитора. У пациентов этой группы отеки обусловлены аллельными вариантами в генах, отличных от гена C1-INH, и не сопровождаются снижением уровня или функциональной активности С1-ингибитора [3]. Несмотря на низкую распространенность среди всех зарегистрированных случаев НАО, форма без дефицита С1-ингибитора представляет собой гетерогенную группу, которая подразделяется на подтипы относительно ассоциированных нарушений в генах. К данной группе относятся определенные нарушения в генах, кодирующих 12-й коагуляционный фактор (фактор Хагемана, F12), плазминоген (PLG), ангиопоэтин-1 (ANGPT1), кининоген-1 (KNG1), миоферлин (MYOF), гепарансульфат-3-сульфотрансферазу 6 (HS3ST6) и карбоксипептидазу N (CPN) [4, 5]. Эти генетические изменения приводят либо к избыточному синтезу брадикинина, либо к образованию аномального брадикинина с увеличенным периодом полураспада, либо к дефициту ферментов, регулирующих медиаторы воспаления, либо к нарушению механизмов контроля проницаемости эндотелия сосудов [5].

Несмотря на значительное разнообразие вовлеченных генов и их функциональную специфику, гены, ассоциированные с НАО без дефицита С1-ингибитора, а также ген С1-ингибитора участвуют в сложной сети взаимодействий между компонентами кинин-калликреиновой системы, дисбаланс в которой приводит к единому клиническому фенотипу – наследственному ангионевротическому отеку [6].

Клинически НАО характеризуется непредсказуемыми, повторяющимися и болезненными эпизодами отеков различной локализации, которые могут представлять угрозу для жизни, особенно в случае отека, затрагивающего область гортани [7]. Среди пациентов наиболее часто встречаются отеки подкожной клетчатки и подслизистых слоев желудочно-кишечного тракта, которые наблюдаются у 100 и 70–80% пациентов соответственно [8]. Абдоминальные приступы у пациентов с НАО часто могут быть ошибочно приняты за острый аппендицит или другую острую хирургическую патологию, в результате чего около трети пациентов подвергаются ненужным хирургическим вмешательствам [9]. Первый приступ НАО может развиваться без каких-либо клинических предпосылок и в любом возрасте, но более половины всех случаев НАО имеют дебют в детском возрасте [1]. Среди европейской популяции медиана дебюта НАО ввиду дефицита С1-ингибитора приходится на 8–12-летний возраст, и, как правило, к 20 годам у большинства пациентов уже наблюдаются проявления заболевания [10]. Примечательно, что врачи-педиатры часто первыми обследуют детей с НАО до постановки диагноза, однако заболевание корректно распознается ими лишь в 3% случаев [11].

Приступы НАО могут возникать как ввиду воздействия разнообразных триггерных факторов, так и без видимой причины [1]. К наиболее распространенным триггерным факторам НАО относятся травма (в том числе медицинская), стресс, сопутствующие заболевания, прием лекарственных препаратов определенных групп (ингибиторы АПФ; антагонисты рецепторов ангиотензина II; ибупрофен; препараты, содержащие эстрогенные гормоны и др.), а также сильные физические нагрузки. У пациентов женского пола дополнительными триггерными факторами являются беременность, менструация, овуляция и период лактации [12, 13]. Таким образом, образ жизни, особенности профессиональной деятельности, общее состояние здоровья и психоэмоциональный фон являются важными индивидуальными детерминантами частоты и тяжести клинических проявлений заболевания.

НАО оказывает значительное влияние на различные аспекты качества жизни пациентов. Физическое здоровье затрагивается из-за эпизодов усталости, болевого синдрома, дискомфорта, а также нарушений сна и отдыха. Психологическое состояние также подвержено изменениям: пациенты могут испытывать эмоциональные нарушения, снижение самооценки, проблемы с концентрацией внимания и обучением, а также неудовлетворенность внешним видом. Важную роль играет уровень независимости, поскольку заболевание влияет на повседневную активность, мобильность и работоспособность. Кроме того, НАО отражается на социальных отношениях, затрудняя личные контакты, снижая уровень социальной поддержки и влияя на сексуальную активность [14]. Опубликованы данные, что около 50% пациентов считают, что заболевание повлияло на выбор профессии/специальности, карьеру и планирование отпуска, ограничивало физическую активность (занятие спортом, активный туризм и т. д.). Примерно 57% пациентов с НАО сообщали о трудностях, связанных с карьерным ростом, 69% считали, что не могут рассматривать определенные виды деятельности или работы из-за НАО; 40% пациентов не смогли продолжить образование выше школьного уровня, как хотели, а 55% испытывали ограничения при выборе сферы образования [15].

Бремя НАО проявляется не только во время приступа, когда определяющее значение имеют локализация отека, выраженность симптомов и продолжительность эпизода, но и в период между приступами. Вне обострений пациенты часто сталкиваются с постоянным страхом перед возможным развитием следующего приступа, депрессивными проявлениями, нарушением социальной, образовательной и профессиональной реализации, а также вынужденной модификацией образа жизни для избегания провоцирующих факторов. В ряде случаев именно психоэмоциональные последствия заболевания оказываются более значимыми для пациента, чем физические проявления [16].

По тяжести течения НАО выделяются следующие клинические формы: асимптоматическое течение, при котором отсутствуют эпизоды ангиоотека; мягкое течение, характеризующееся наличием ≤ 6 эпизодов отека в год; умеренное течение, когда количество эпизодов варьирует от 6 до 12 в год; тяжелое течение, при котором наблюдается более 12 эпизодов отека в год [17]. Несмотря на такое разделение, согласно международным рекомендациям WAO/EAACI для ведения пациентов с НАО 2022 года, оценка тяжести течения должна проводиться индивидуально. При этом учитываются такие факторы, как локализация отеков (особенно вовлечение дыхательных путей), их продолжительность, выраженность болевого синдрома, риски

воздействия факторов-триггеров, возраст пациента и другие клинические особенности [1]. При подборе терапии также крайне важно учитывать восприятие пациентом своего качества жизни и благополучия, поскольку это влияет на выбор наиболее подходящей стратегии лечения и может существенно повлиять на долгосрочные результаты лечения, включая степень контроля заболевания и нормализацию повседневной жизни пациента [1]. Такой подход позволяет более точно оценить общее состояние пациента и выбрать наиболее эффективную и персонализированную терапию.

Подходы к терапии НАО претерпели значительные изменения с появлением новых методов лечения и переходом к более индивидуализированному, ориентированному на пациента подходу. Современные рекомендации по лечению НАО ориентированы на достижение более амбициозных целей. Если ранее акцент ставился на купировании приступов, снижении тяжести и продолжительности эпизодов, то сегодня целью является полный контроль над заболеванием и нормализация повседневной жизни пациента, предоставляющая возможность вести активную и полноценную жизнь [18]. В оказании специализированной помощи пациентам с НАО ключевыми аспектами являются доступность эффективной неотложной терапии, своевременное лечение отеков любой локализации по требованию, а также индивидуализированный подход к решению вопроса о долгосрочной профилактике заболевания [19].

Общая стратегия терапии НАО включает 3 основных направления: терапию по требованию, краткосрочную профилактику и долгосрочную профилактику.

Терапия по требованию направлена на быстрое купирование отека по мере его возникновения. Рекомендуется, чтобы у пациента всегда был в быстром доступе запас лекарственного препарата, необходимого для купирования как минимум 2 приступов. Применение терапии по требованию наиболее эффективно, если ее начать сразу после появления симптомов приступа и не позднее 6 часов с момента начала развития отека. Согласно международным рекомендациям WAO/EAACI для ведения пациентов с НАО 2022, все приступы НАО подлежат лечению независимо от локализации отека или тяжести приступа, особенно если приступ затрагивает или потенциально может повлиять на верхние дыхательные пути. Каждый пациент с диагнозом НАО должен иметь постоянный и надежный доступ к эффективному лечению и неотложной помощи [1].

Краткосрочная профилактика, или «ситуационная», направлена на снижение риска отеков, вызванных воздействием известных триггерных факторов, таких как хирургические вмешательства, стоматологические процедуры и другие манипуляции, связанные с механическими повреждениями тканей. Также она может применяться перед предстоящими психоэмоциональными нагрузками. Профилактические меры рекомендуется начинать как можно ближе к началу процедуры или событию [1]. Важно учитывать, что отек, возникающий после манипуляций, связанных с механическими повреждениями тканей, может развиваться в течение 72 часов вследствие повреждения тканей [20].

Долгосрочная профилактика ориентирована на уменьшение общего бремени болезни путем регулярного применения профилактических средств и требует индивидуализированного подхода, учитывающего уникальные потребности пациента.

Решение о необходимости долгосрочной профилактики должно быть принято для пациентов, у которых в жизни существуют события, способствующие повышенной активности заболевания. Оценка показаний для долгосрочной профилактики должна проводиться на каждом визите пациента с учетом динамики состояния и факторов риска [1].

Препарат плазменного С1-ингибитора применяется в качестве терапии первой линии для купирования острых приступов, а также для краткосрочной и долгосрочной профилактики НАО. Его механизм действия основан на принципе заместительной терапии: препарат компенсирует дефицит или функциональную недостаточность эндогенного С1-ингибитора у пациентов с НАО, предотвращая неконтролируемую активацию калликреин-кининовой системы, избыточную продукцию брадикинина и, как следствие, развитие ангиоотеков [21]. Препарат плазменного С1-ингибитора зарегистрирован в Республике Беларусь и имеет регистрационное удостоверение Министерства здравоохранения Республики Беларусь под номером № 10869/20/22 от 19 ноября 2020 года [22].

Ингибитор плазменного калликреина ланаделумаб, применяемый для долгосрочной профилактики НАО, представляет собой первое в своем классе полностью человеческое моноклональное антитело. Препарат высокоспецифически связывается с мишенью и ингибирует ее протеолитическую активность, тем самым предотвращая каскад, ведущий к развитию ангиотека. Эффективность и безопасность ланаделумаба у пациентов с НАО подтверждены клиническим испытанием (исследование HELP) с долговременным наблюдением (исследование The HELP OLE Study) [23, 24]. Исследование HELP [23] является многоцентровым рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым исследованием в параллельных группах с участием 125 пациентов (115 взрослых и 10 подростков) с НАО. Пациенты были рандомизированы в 1 из 4 параллельных групп лечения и stratифицированы с учетом исходной частоты приступов в соотношении 3:2:2:2 (плацебо, ланаделумаб 150 мг 1 раз в 4 недели, ланаделумаб 300 мг 1 раз в 4 недели или ланаделумаб 300 мг 1 раз в 2 недели в виде подкожной инъекции) в течение 26 недель терапии. Во всех группах терапии ланаделумабом отмечено статистически значимое снижение средней частоты приступов НАО по сравнению с группой плацебо. Длительную безопасность и эффективность профилактической терапии ланаделумабом для предотвращения приступов НАО оценивали в открытом продленном исследовании HELP OLE [24].

Ланаделумаб одобрен к применению Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) в 2018 году и зарегистрирован в ряде стран, включая Канаду, Австралию и Швейцарию [25]. Ланаделумаб также зарегистрирован в Республике Беларусь и имеет регистрационное удостоверение Министерства здравоохранения № 10902/21/22 от 1 февраля 2021 года [22].

Препарат плазменного С1-ингибитора и ланаделумаб включены в клинические протоколы диагностики и лечения первичных иммунодефицитов, утвержденные Министерством здравоохранения Республики Беларусь: для взрослого населения – постановлением № 102 от 11 октября 2022 года, для детского населения – постановлением № 98 от 4 июня 2024 года.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены пациенты с НАО, информация о которых получена из регистра пациентов с первичными иммунодефицитами Республики Беларусь, ведущегося на базе государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии». Дополнительно использовались данные амбулаторных и стационарных медицинских карт, а также результаты анкет и опросников, заполняемых пациентами.

Пациенты, получавшие долгосрочную профилактическую терапию ланаделумабом, проходили клинико-лабораторное обследование и медицинский осмотр перед первым введением препарата, а также на 1, 3 и 6-м месяце терапии. В дальнейшем оценка состояния пациента проводилась при обращении (при получении последующих доз) и обязательно через 12 месяцев после начала терапии с повторной клинико-лабораторной оценкой. Для анализа эффективности ланаделумаба собирались данные о частоте, локализации и продолжительности ангиоотечков за 12 месяцев до начала терапии и в течение 12 месяцев ее проведения. Для оценки состояния пациентов и мониторинга эффективности долгосрочной профилактической терапии ланаделумабом использовались следующие лабораторные показатели: общий анализ крови, биохимический анализ крови (включая показатели функции печени, почек, уровень глюкозы, липидный профиль, электролиты, белковый спектр, показатели функции щитовидной железы), анализ мочи, маркеры воспаления, коагулограмма (протромбиновое время, АЧТВ, D-димер), исследование комплементной системы (C4, концентрация C1-ингибитора), а также иммуносерологическое тестирование, включающее определение антинуклеарных и специфических аутоантител: ANA, anti-ds-DNA [26]. Письменное информированное согласие на участие в исследовании получено от всех пациентов или их законных представителей.

Фармакоэкономические расчеты проведены с использованием анализа «стоимости болезни» и анализа «затраты – полезность». При проведении данных видов анализа учитывались прямые и непрямые затраты; в качестве критерия полезности использованы годы сохраненной жизни с поправкой на качество (QALY).

Ввиду ограниченного числа пациентов, включенных в проспективное исследование, и значительного числа вариантов течения заболевания и профилактических/лечебных мероприятий разработана марковская модель для гипотетической когорты пациентов с длительной профилактикой НАО (ланаделумаб 300 мг каждые 2 недели в базовом анализе или 300 мг каждые 4 недели в анализе чувствительности) или отсутствие таковой (технология «отсутствие профилактики») в возрасте старше 12 лет. Модель учитывала несколько состояний: «живой с НАО», «приступ НАО» и «смерть» (рис. 1).

Каждый марковский цикл длился 1 год. Временной горизонт – средняя продолжительность жизни человека в Республике Беларусь, что с учетом вступления пациента в моделируемый период составило 63 года [27]. Клиническая эффективность, переносимость и безопасность ланаделумаба для долгосрочной профилактики НАО I и II типов по сравнению с технологией «отсутствие профилактики» основана на результатах исследования HELP [23].

Для каждого вмешательства рассчитывались следующие показатели: количество приступов в каждом цикле, вероятность смерти с учетом количества приступов в каждом цикле, выживаемость пациентов, вероятность развития острого приступа,

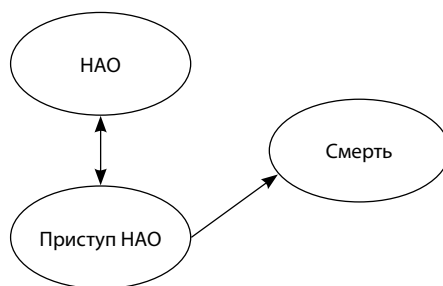


Рис. 1. Марковская модель ведения пациента с длительной профилактикой НАО
Fig. 1. Markov model of patient management with long-term prophylaxis of hereditary angioneurotic edema

число лет жизни с поправкой на качество и стоимость (прямые и косвенные затраты). Для каждого эпизода обострения была важна степень тяжести приступа (от этого зависел объем оказания медицинской помощи: самопомощь, обращение в приемное отделение больницы или госпитализация в больницу с учетом пребывания в отделении интенсивной терапии), анатомическая локализация тяжелых приступов (с/без ларингоспазма). Принято допущение, что смерть наступает только при приступах с ларингоспазмом, т. е. в этом случае пациенту могут не успеть оказать специализированную помощь (наступает смертельный исход) или могут вовремя оказать специализированную помощь (доставляют в больницу организацию здравоохранения, и после 14 дней лечения может наступить выздоровление либо смертельный исход).

На основании этих допущений и расчетных параметров были сформированы 5 ключевых моделей ведения пациентов для выполнения фармакоэкономического исследования. Частота приступов НАО для всех пациентов при старте лечения соответствовала таковой в исследовании HELP [23]. Первая и вторая модели включали пациентов с отсутствием профилактики; в случае возникновения приступа АО любой степени тяжести купирование осуществлялось препаратом плазменного С1-ингибитора (1000 МЕ в/в – первая модель, 2000 МЕ в/в – вторая модель), без летальных исходов. Третья, четвертая и пятая модели включали пациентов с профилактикой (третья – препаратом плазменного С1-ингибитора в дозе 1000 МЕ в/в 1 раз в 4 дня; четвертая – ланаделумабом в дозе 300 мг п/к 1 раз в 2 недели; пятая – ланаделумабом в дозе 300 мг п/к 1 раз в 4 недели). Профилактика во всех случаях назначалась только тем пациентам, у которых был тяжелый ларингеальный приступ либо частота приступов в год более 12 и более 24 дней госпитализации в году.

Прямые затраты в зависимости от объема оказываемой помощи подразумевали стоимость лекарственного препарата (ЛП), осмотра врача в приемном отделении больницы, вызова бригады скорой медицинской помощи, госпитализации в специализированное отделение больницы здравоохранения. Косвенные затраты, связанные с нетрудоспособностью самого пациента старше 18 лет или иного лица, оказывающего уход за ребенком (12–13 лет), учитывали: выплаты по временной нетрудоспособности за период госпитализации в больницу (тяжелые приступы НАО), потерю валового внутреннего продукта (ВВП) от преждевременной смерти.

Показатели качества жизни (КЖ) для пациента с НАО без приступов составила 0,825, потери КЖ на 1 приступ – 0,0043. При приступе легкой степени тяжести потери качества жизни составили 0,07; при средней степени тяжести – 0,369; при тяжелой степени – 0,486 [28, 29].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день в Республике Беларусь диагноз НАО I или II типа установлен у 105 пациентов из 38 неродственных семей. Преобладающее большинство из них (n=85; 81%) составляют лица в возрасте 18 лет и старше, тогда как дети и подростки младше 18 лет – 19% (n=20). В результате медиана возраста белорусских пациентов с НАО составляет 35,4 года. Во всех случаях диагноз был подтвержден методом молекулярно-генетического анализа. До настоящего времени случаев НАО без дефицита C1-ингибитора в стране не зарегистрировано. Таким образом, расчетная частота выявления НАО, обусловленного дефицитом C1-ингибитора, в Беларуси составляет приблизительно 1 : 87 000, исходя из официальных демографических данных на 1 января 2024 года [30].

У 96 из 105 пациентов на момент выполнения исследования уже были зафиксированы клинические проявления заболевания. Медиана возраста на момент дебюта симптомов составила 12 лет (диапазон: от 1 года до 60 лет). Среднее количество приступов ангиотека за последние 12 месяцев составило 14 (диапазон от 0 до 97). Среди зарегистрированных пациентов 39 человек по стратификации относительно количества приступов в год соответствуют критериям тяжелого течения заболевания (≥ 12 эпизодов отеков в год). Среднее количество приступов в группе тяжелого и крайне тяжелого течения составило 25 в год (диапазон 12–97), а медианный возраст пациентов этой группы – 42 года (диапазон от 10 до 72 лет). В группе тяжелого течения НАО зарегистрировано 4 пациента младше 18 лет, 2 из которых были в возрасте старше 12 лет и соответствовали критериям для назначения терапии ланаделумабом.

Таким образом, в исследование, проведенное на базе Центра детской онкологии, гематологии и иммунологии, по оценке эффективности ланаделумаба при длительной профилактике НАО были включены 2 пациента женского пола 2008 и 2010 годов рождения. Оба пациента имеютотягощенный семейный анамнез по НАО.

Анализ данных регистра показал, что за последние 12 месяцев информация о числе приступов была доступна для 80 пациентов. У пациентов в возрасте от 12 до 18 лет тяжесть течения заболевания сопоставима с таковой у взрослых до 70 лет. Отличительной особенностью у подростков является более высокая частота абдоминальных приступов, что также отмечалось у пациентов, включенных в исследование. К началу терапии ланаделумабом у пациента 1 зафиксировано 54 эпизода ангиотека в течение предшествующих 12 месяцев. Наиболее часто наблюдались абдоминальные отеки (57,4%, n=31), а также периферические отеки конечностей (27,8%, n=15). У пациента 2 за аналогичный период зарегистрировано 25 приступов, среди которых доминировали абдоминальные формы (72%, n=18) и отеки конечностей (24%, n=6). Подробные данные представлены в таблице.

У обоих пациентов в течение 12 месяцев, предшествовавших началу терапии ланаделумабом, ларингеальные отеки не наблюдались. Вместе с тем в анамнезе пациента 1 зафиксированы 3 эпизода отека гортани начиная с 14-летнего возраста

Характеристика течения заболевания у пациентов до начала терапии ланаделумабом
Characteristics of the course of the disease in patients before starting lanadelumab therapy

Пациент	Возраст дебюта	Локализация отека, количество за 12 месяцев до терапии ланаделумабом		Общее число отеков в год
Пациент 1 (2008 г. р.)	8 лет	Конечности	15	54
		Ларингеальный	0	
		Абдоминальный	31	
		Лицо	4	
		Губы/язык	0	
		Другое: отек в области грудной клетки	4	
Пациент 2 (2010 г. р.)	6 лет	Конечности	6	25
		Ларингеальный	0	
		Абдоминальный	18	
		Лицо	1	
		Губы/язык	0	
		Другое	0	

(с 2022 года), тогда как у пациента 2 подобные эпизоды отсутствовали. Согласно данным регистра, у 46,7% белорусских пациентов с НАО (n=49) хотя бы 1 раз регистрировался отек гортани, что соответствует распространенности данного симптома, описанной в международной литературе [8].

Пациент 1 начал получение долгосрочной профилактической терапии ланаделумабом в ноябре 2023 года, пациент 2 – в феврале 2024 года. На начальном этапе лечения препарат вводился подкожно в дозе 300 мг каждые 2 недели; за первые 6 месяцев каждый из пациентов получил по 12 инъекций (рис. 2, переведен с оригинального изображения, представленного в докладе Хангой Река Хорват [26]).

ЛАНАДЕЛУМАБ: 300 мг каждые 2 недели – в течение 6 мес.

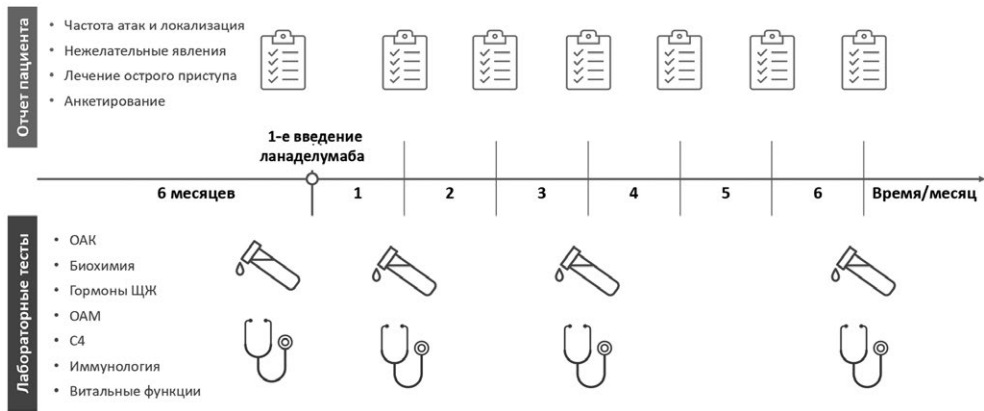


Рис. 2. Схема мониторинга пациентов с НАО, получающих ланаделумаб (300 мг каждые 2 недели) в течение первых 6 месяцев терапии

Fig. 2. Monitoring scheme for patients with hereditary angioneurotic edema receiving lanadelumab (300 mg every 2 weeks) during the first 6 months of therapy

При отсутствии побочных эффектов и на фоне хорошей переносимости терапии оба пациента были переведены на режим введения препарата 1 раз в 3 недели (13-я и 14-я инъекции). С учетом сохранения клинической ремиссии и отсутствия новых приступов начиная с 15-й инъекции была применена схема введения ланаделумаба 1 раз в 4 недели.

В течение четвертого месяца долгосрочной профилактики у пациента 1 в области под правым глазом появилась пустула, которую она травмировала. На этом месте развился отек, расцененный как ассоциированный с НАО. Для его купирования был применен препарат плазменного С1-ингибитора в дозе 1000 Ед. Отек полностью разрешился в течение 1,5 часа. У пациента 2 за весь период наблюдения на фоне профилактики отеков зарегистрировано не было (рис. 3, при подготовке использован подход к оформлению информации, представленный Хангой Река Хорват [26]). Нежелательные явления, связанные с приемом ланаделумаба, ни у одного из пациентов не отмечались. Также не было выявлено клинически значимых отклонений в лабораторных показателях. На апрель 2025 года оба пациента продолжают применение долгосрочной профилактики с интервалом в 4 недели, приступы НАО не наблюдаются.

Полученные результаты демонстрируют выраженное снижение частоты ангиоотечков на фоне долгосрочной профилактики ланаделумабом у обоих пациентов с тяжелым течением НАО. Динамика частоты приступов в течение года до начала терапии и в первые 12 месяцев лечения убедительно отражает эффективность препарата в условиях реальной клинической практики (рис. 3).

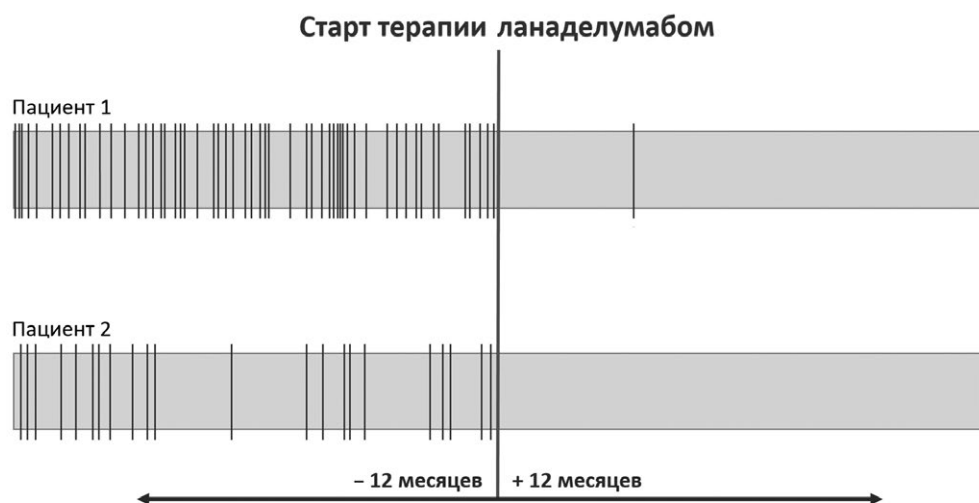


Рис. 3. Частота приступов НАО до и после начала долгосрочной профилактической терапии ланаделумабом: динамика в течение 12 месяцев до начала терапии и в течение 12 месяцев на фоне лечения

Fig. 3. Frequency of hereditary angioneurotic edema attacks before and after the start of long-term preventive therapy with lanadelumab: dynamics during the 12 months before the start of therapy and during the 12 months during treatment

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенный анализ позволил установить, что в отсутствие рутинной профилактики у пациентов с НАО и при использовании в случае возникновения приступа плазменного С1-ингибитора показатель затраты/полезность (CUR) составит 251 732 бел. руб. при использовании дозы плазменного С1-ингибитора 1000 МЕ в/в и 488 495 бел. руб. при использовании дозы плазменного С1-ингибитора 2000 МЕ в/в.

Анализ использования рутинных профилактических мероприятий показал, что в случае их осуществления с использованием плазменного С1-ингибитора в дозе 1000 МЕ в/в 1 раз в 4 дня рассчитанный показатель затраты/полезность (CUR) составил 249 174 бел. руб. При использовании ланаделумаба показатель затраты/полезность (CUR) составил 356 597 бел. руб. при применении ланаделумаба в дозе 300 мг п/к 1 раз в 2 недели и 195 508 бел. руб. при применении в дозе 300 мг п/к 1 раз в 4 недели тем пациентам, у которых был тяжелый ларингеальный приступ либо частота приступов в год более 12 и более 24 дней госпитализации в году.

С учетом полученных при анализе затраты/полезность коэффициентов (CUR) для пациентов с НАО, схема применения ланаделумаба 300 мг п/к 1 раз в 4 недели для долговременной профилактики только пациентам, перенесшим тяжелый ларингеальный приступ, наиболее приемлема с позиции системы здравоохранения Республики Беларусь среди всех проанализированных вариантов режимов назначения ланаделумаба (минимальное значение CUR).

■ ВЫВОДЫ

1. В Республике Беларусь диагноз НАО, связанного с дефицитом С1-ингибитора, генетически подтвержден у 105 пациентов, что соответствует расчетной частоте заболевания примерно 1:87 000 населения.
2. Преобладающее большинство пациентов составляют лица в возрасте 18 лет и старше ($n=85$; 81%), в то время как дети и подростки младше 18 лет составляют 19% ($n=20$). Медиана дебюта симптомов – 12 лет.
3. Среди педиатрических пациентов 2 были в возрасте от 12 лет и имели более 12 приступов в год, на основании чего были отобраны для участия в программе долгосрочной профилактики с использованием ланаделумаба.
4. У обоих пациентов, получавших ланаделумаб, за 12 месяцев терапии зафиксировано значительное снижение частоты приступов НАО (с 54 приступов в год до 1 и с 25 до 0 соответственно). Побочные эффекты в ходе терапии не наблюдались, препарат хорошо переносился.
5. Полученные результаты подтверждают эффективность и безопасность применения ланаделумаба у подростков с тяжелым течением НАО в реальной клинической практике в Беларуси.
6. Результаты фармакоэкономического анализа показали, что с позиции системы здравоохранения Республики Беларусь среди всех проанализированных вариантов ведения пациента с НАО (купирование приступов АО препаратом плазменного С1-ингибитора с разным режимом дозирования без профилактики ланаделумабом; профилактика препаратом плазменного С1-ингибитора; профилактика приступов АО ланаделумабом в режиме 300 мг п/к 1 раз в 2 или 4 недели) схема применения ланаделумаба 300 мг п/к 1 раз в 4 недели для долговременной профилактики только пациентам, перенесшим тяжелый ларингеальный приступ

и/или частота приступов у которых в год составляет более 12 (более 24 дней госпитализации в году), является наиболее приемлемой на основании наименьшего значения коэффициента затраты/полезность.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Долгосрочная профилактика показана всем пациентам с тяжелым течением НАО, однако решение о ее назначении должно быть основано не только на частоте приступов, но и на оценке психоэмоциональной нагрузки, а также общего бремени заболевания для пациента и его семьи. В этом контексте ланаделумаб представляет собой эффективную и удобную терапевтическую опцию, обеспечивающую гибкость и удобство в лечении: препарат не требует венозного доступа или госпитализации, возможен режим самостоятельного введения, значительно снижает частоту приступов НАО. Использование ланаделумаба в долгосрочной профилактике у подростков с тяжелым течением НАО позволяет достоверно снизить частоту приступов, что способствует улучшению качества жизни и социальной адаптации пациентов. Препарат обладает благоприятным профилем безопасности, хорошей переносимостью и низким иммуногенным потенциалом, что подтверждено как в рандомизированных клинических исследованиях, так и в реальной клинической практике [24], в том числе на основании первых наблюдений, проведенных в Республике Беларусь.

Дальнейшая регистрация пациентов, расширение выборки и накопление данных реальной клинической практики необходимы для более точной оценки долгосрочного профиля безопасности и стойкости клинического ответа на ланаделумаб у педиатрических пациентов с НАО, а также для определения его места в национальной стратегии терапии данного заболевания в Республике Беларусь. Полученные на текущем этапе результаты подтверждают клиническую эффективность терапии ланаделумабом и схемы применения.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. Vincent D., Parsopoulou F., Martin L., et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor associated with carboxypeptidase N deficiency. *J Allergy Clin Immunol Glob*. 2024;3(2):100223. doi: 10.1016/j.jacig.2024.100223
6. Guryanova I.E. Hereditary angioedema: molecular basis of development, pathogenesis, clinical features, and pathogenetic therapy. *Laboratory Diagnostics. Eastern Europe*. 2021;10(4):502–516. (in Russian)
7. Wilkerson R.G., Moellman J.J. Hereditary Angioedema. *Emerg Med Clin North Am*. 2022;40(1):99–118. doi: 10.1016/j.emc.2021.09.002
8. Hereditary Angioedema Symptoms. *Discover HAE*. Available at: <https://www.discoverhae.com/hereditary-angioedema-symptoms> (accessed 12.04.2025).
9. Hahn J., Hoess A., Friedrich D.T. Unnecessary abdominal interventions in patients with hereditary angioedema. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018;16(12):1443–1449. Epub 2018 Nov 21. PMID: 30462881. doi: 10.1111/ddg.13698
10. Zanichelli A., Magerl M., Longhurst H.J. Improvement in diagnostic delays over time in patients with hereditary angioedema: findings from the Icatibant Outcome Survey. *Clinical and translational allergy*. 2018;8:42. doi: 10.1186/s13601-018-0229-4
11. Johnston D.T., Smith R.C. Hereditary angioedema: Special considerations in children. *Allergy Asthma Proc*. 2020;41:S43–S46. doi: 10.2500/aap.2020.41.200042
12. Rosi-Schumacher M., Shah S.J., Craig T. Clinical manifestations of hereditary angioedema and a systematic review of treatment options. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2021;6(3):394–403.

13. Bowen T., Cicardi M., Farkas H., Bork K., Kreuz W., Zingale L., et al. International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010;6:24. doi: 10.1186/1710-1492-6-24
14. 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
15. Lumry W.R., Settipane R.A. Hereditary angioedema: Epidemiology and burden of disease. *Allergy Asthma Proc.* 2020;41(6):S08–S13.
16. Craig T., Busse P., Gower R.G., et al. Long-term outcomes in patients with hereditary angioedema: quality of life, health care utilization, and educational and career impact. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;118(1):97–103. doi: 10.1016/j.anaai.2016.10.027
17. Jesenak M. Quality of life, disease control and mental health in patients with Hereditary Angioedema in Slovakia – national online survey. *13th C1-inhibitor Deficiency & Angioedema Workshop.* 4–7 May 2023. Available at: <https://2023.haenetworkshop.hu/index.html> (accessed 16.04.2025).
18. Branco Ferreira M., Baeza M.L. Evolution of guidelines for the management of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2023;33(5):332–362. doi: 10.18176/jiaci.0909
19. Busse P.J., Christiansen S.C., Riedl M.A., et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 guidelines for the management of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020. doi: 10.1016/j.jaip.2020.08.046
20. Zanichelli A., Magerl M. Make a difference – Short Term Prophylaxis. 29 Nov 2022. Available at: https://acare-network.com/wp-content/uploads/2024/09/2022_11_29-Short-Term-Prophylaxis_v2.pdf (accessed 12.04.2025).
21. Zuraw B.L., Christiansen S.C. Hereditary angioedema: Pathophysiology and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(2):311–320. doi: 10.1016/j.jaci.2016.05.010
22. Republican Centre for Expertise and Testing in Health Care. Available at: https://www.rceth.by/Refbank/reestr_lekarstvennih_sredstv/results (accessed 15.04.2025).
23. Banerji A., Riedl M.A., Bernstein J.A., et al. Effect of lanadelumab compared with placebo on prevention of hereditary angioedema attacks. *JAMA.* 2018;320(20):2108–2121. doi: 10.1001/jama.2018.16773
24. Banerji A., Bernstein J.A., Johnston D.T., et al. Long-term prevention of hereditary angioedema attacks with lanadelumab: The HELP OLE study. *Allergy.* 2021. doi: 10.1111/all.15011
25. Syed Y.Y. Lanadelumab: A review in hereditary angioedema. *Drugs.* 2019;79(7):759–765. doi: 10.1007/s40265-019-01206-w
26. Horvath H.R. Prospective monitoring of clinical outcomes and laboratory markers of hereditary angioedema in patients on long-term prophylaxis with lanadelumab: One-year follow-up. EAACI Hybrid Congress 2024, May 31 – June 3, Valencia, Spain. Available at: <https://eaaci.org/agenda/eaaci-congress-2024/sessions/flash-talks-on-hereditary-angioedema/prospective-monitoring-of-clinical-outcomes-and-laboratory-markers-of-hereditary-angioedema-in-patients-on-long-term-prophylaxis-with-lanadelumab-one-year-follow-up/> (accessed 16.04.2025).
27. Expected life expectancy at birth: National Statistical Committee of the Republic of Belarus. Available at: https://minsk-city.belstat.gov.by/ofitsialnaya-statistika/sotsialnaya-sfera/demografiya_2/osnovnye-pokazateli-za-period-s-___po-___gody_3/ozhidaemaya-prodolzhitelnost-zhizni-pri-rozhdenn_2/ (accessed 02.05.2025).
28. Nordenfelt P., Dawson S., Wahlgren C.F., et al. Quantifying the burden of disease and perceived health state in patients with hereditary angioedema in Sweden. *Allergy and Asthma Proc.* 2014;35(2):185–190.
29. Federici C., Perego F., Borsoi L., et al. Costs and effects of on-demand treatment of hereditary angioedema in Italy: a prospective cohort study of 167 patients. *BMJ Open.* 2018;8(7). doi: 10.1136/bmjopen-2018-022291
30. National Statistical Committee of the Republic of Belarus. Population of the Republic of Belarus as of 1st January, 2024. Available at: https://www.belstat.gov.by/upload-belstat/upload-belstat-pdf/oficial_statistika/2024/naselenie_2024.pdf (accessed 13.04.2025).