



Особенности ведения пациентов с наследственным ангиоотеком в амбулаторной практике: от сотрудничества до делегирования принятия решений

О.С. Бодня

Адрес для переписки: Ольга Сергеевна Бодня, os.bodnya@yandex.ru

Наследственные ангиоотеки (НАО) – это аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся эпизодами рецидивирующих отеков различной локализации. При ведении пациента с НАО лечащему врачу рекомендовано использовать дополнительные инструменты для оценки активности заболевания: пациент ведет дневник, врач определяет активность заболевания. Важно также оценивать в динамике качество жизни пациента. Это поможет и врачу, и пациенту составить полную индивидуальную картину заболевания, определить возможные триггеры и предвестники заболевания, что в свою очередь поможет избежать тяжелых приступов ангиоотечков. Внедрение протоколов самолечения при острых приступах НАО позволяет делегировать принятие решения о проведении лечения от врача пациенту, что повышает автономность последнего и снижает его зависимость от медицинских учреждений.

Ключевые слова: наследственный ангиоотек, качество жизни, икатибант

Рецидивирующие ангиоотеки (РА) – проблема, с которой часто приходится сталкиваться врачам различных специальностей – аллергологам, реаниматологам, отоларингологам, врачам скорой помощи. РА характеризуются периодически возникающим внезапным и неожиданным отеком глубоких слоев кожи и слизистых тканей. РА могут быть проявлением хронической спонтанной крапивницы, наследственной недостаточности

C_1 -ингибитора или другими вариантами брадикининовых ангиоотечков (например, ангиоотеки на фоне применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента) [1]. Все типы РА могут иметь различную локализацию: лицо, язык, верхние дыхательные пути и желудочно-кишечный тракт [2]. В зависимости от масштаба, длительности и локализации сосудистый отек способен вызывать боль, приводить к обезображиванию и даже (в случае отека

верхних дыхательных путей) угрожать жизни пациента [3].

К редким вариантам ангиоотечков относится наследственный ангиоотек (НАО) – одно из орфанных заболеваний, представленных в соответствующем регистре как дефект системы комплемента (D 84.1). НАО – это аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся эпизодами рецидивирующих отеков различной локализации. Атаки могут быть спровоцированы триггерами, такими как хирургическое вмешательство, стоматологические манипуляции, стресс, различные ушибы. Основной причиной заболевания является снижение функции белка, ингибирующего C_1 -эстеразу. Как следствие – неконтролируемая активация ряда белковых каскадов в сыворотке крови, главным образом классический путь активации комплемента и брадикининового каскада. Симптомы заболевания обычно дебютируют в первые два десятилетия жизни. Несмотря на ранний дебют заболевания, у многих пациентов оно остается нераспознанным на протяжении десятков лет. Типичными ошибочными диагнозами считаются аллергический или идиопатический ангиоотек и анафилаксия. Подробный сбор семейного анамнеза служит основным критерием успеха в своевременной



постановке диагноза и позволяет избежать тяжелых проявлений болезни, в 35% случаев приводящих к летальному исходу.

При опросе пациенты указывают на неэффективность системных глюкокортикостероидов (ГКС) и антигистаминных препаратов для купирования отека. Пациенты с НАО требуют дифференцированного индивидуального подхода. Своевременная и правильная подобранная терапия НАО – залог благоприятного течения болезни. При ведении данной группы пациентов врачу нужно учитывать многочисленные нюансы проявления заболевания, его постоянное влияние на физическое и психическое состояние. Бремя болезни значительно снижает качество жизни пациентов: ожидание новой атаки мешает им строить жизненные планы и реализовать уже имеющиеся, зачастую приходится отказываться от путешествий, увлечений и социальных перспектив, страдают межличностные отношения. К сказанному следует добавить отсутствие информации о заболевании и несвоевременное обеспечение необходимыми лекарственными препаратами для купирования отеков. В итоге пациент, страдающий тяжелым, жизнеугрожающим заболеванием, часто остается один на один со своим недугом.

Наблюдая пациента с НАО, врач должен помнить, что первым и обязательным условием эффективного контроля заболевания и улучшения качества жизни является сотрудничество с пациентом. Основным мероприятием после подтверждения диагноза НАО должно быть консультирование пациента или его родителей, если речь идет о ребенке, по вопросам механизмов, лежащих в основе заболевания, правильной интерпретации предвестников обострения, необходимой помощи себе или своим близким.

Около 50% пациентов отмечают появление первых симптомов в детстве, поэтому работе с детьми должно уделяться особое внимание [4]. Пациентам с подозрением на НАО (и в целом с неаллергичес-

кими изолированными отеками) объясняют необходимость вести дневник и отмечать в нем любые ситуации, способные влиять на течение болезни, даже если, по мнению пациентов, они не имеют отношения к обострению. Понятно, что тщательное и систематическое заполнение дневника повышает вероятность своевременного выявления и пациентом, и его лечащим врачом начала атаки НАО (определение предвестников) и принятия необходимых мер.

Каждый больной с установленным диагнозом должен иметь паспорт пациента, в котором фиксируются диагноз, форма заболевания, эффективные лекарственные средства. У пациента на руках должна быть подробная выписка-инструкция, в которой максимально полно отражены все варианты медицинской помощи при неотложно возникающих ситуациях и описана краткосрочная и длительная профилактика заболевания. Этот документ больной должен всегда носить с собой, чтобы врач неотложной помощи, которому придется оказывать помощь, понимал, что имеет дело с орфанным заболеванием, лечение которого требует особого подхода. Это крайне важно, поскольку при НАО традиционно применяемые для лечения аллергического ангиотека медикаменты (H_1 -блокаторы, ГКС) неэффективны.

Конечные цели лечения пациентов с НАО можно сформулировать следующим образом:

- достижение удовлетворительного качества жизни;
- минимизация риска летального исхода вследствие обострения заболевания [4].

При ведении пациента с НАО лечащему врачу рекомендовано использовать дополнительные инструменты для оценки активности заболевания: пациент ведет дневник, врач оценивает активность заболевания. Представляется важной и оценка в динамике качества жизни пациентов с ангиотеками, позволяющая и врачу, и пациенту составить полную индивидуальную картину заболевания, определить возможные триггеры, пред-

вестники заболевания и тем самым избежать тяжелых приступов ангиотеков.

Для определения активности ангиотеков используют индекс активности ангиотека (AAS) (приложение 1).

Для оценки качества жизни рекомендован опросник AE-QoL (Angioedema Quality of Life Questionnaire) (сильная рекомендация/клинический консенсус) (документы в настоящее время находятся в стадии валидации в России) [5]. Этот опросник (приложение 2) стал первым специальным инструментом для оценки нарушения качества жизни (QoL) больных РА по заполненным ими отчетам (PRO) [6]. Опросник можно использовать для всех случаев РА, то есть РА, опосредованного гистамином (например, РА при хронической спонтанной крапивнице), и РА, опосредованного брадикинином (например, НАО). Опросник AE-QoL состоит из 17 вопросов, на каждый из которых предлагается пять вариантов ответов. Опросники заполняются каждые четыре недели. Затем врач рассчитывает общий балл по всем вопросам. Вместе с тем AE-QoL можно применять и в качестве инструмента для определения профиля пациента, группируя вопросы по четырем областям («Функционирование», «Чувство усталости/плохое настроение», «Страхи/чувство стыда» и «Питание»), и затем рассчитывать баллы для каждой области. После предварительного подсчета баллов их представляют в виде точек на шкале из 100 пунктов: чем выше балл, тем сильнее выражено нарушение качества жизни. Доступны локализованные валидизированные версии AE-QoL на нескольких языках (в том числе на русском, американском английском, канадском английском, канадском французском, датском, голландском, немецком, греческом, венгерском, итальянском, японском, мексиканском испанском, польском, португальском, румынском, шведском) [7]. Опросник AE-QoL демонстрирует высокий уровень непроти-

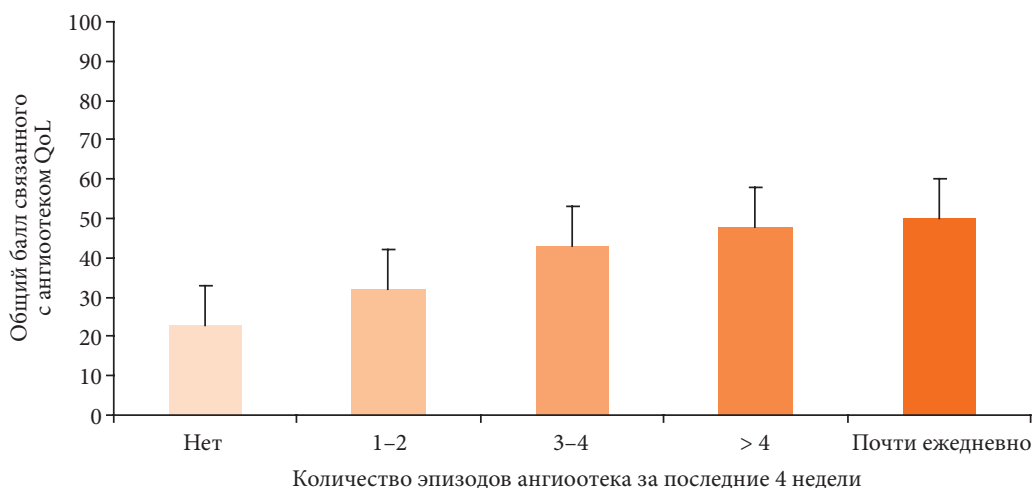


Рис. 1. Увеличение общего балла AE-QoL по мере увеличения частоты приступов ангиоотека

воречивости, конвергентности и валидности, воспроизводимости результатов [6]. Важным свойством инструментов PRO (то есть основанным на оценке результатов самими пациентами), каковым является опросник AE-QoL, следует считать их способность определять динамику изменений, например, до и после внесения корректив в схему лечения.

Интересным, на наш взгляд, представляется исследование W. Karsten и соавт., в котором протестирована чувствительность опросника AE-QoL при выявлении изменения показателя качества жизни и минимального клинически значимого изменения (MCID).

Материал и методы. Больным РА с диагнозом хронической спонтанной крапивницы или наследственного ангиоотека предлагалось во время плановых визитов в отделение дерматологии и аллергии в медицинском центре «Шарите» Берлинского университета или отделение дерматологии университетского медицинского центра в Майнце заполнить опросник AE-QoL (приложение 2), а также другие опросники (форму SF-12 валидизированный краткий опросник по оценке состояния здоровья (приложение 3)) с оценкой состояния. Всего в анализ вошло 278 пациентов (70,5% женщин). Средний возраст составил $47,8 \pm 16,5$ года (медиана – 48 лет). Отбор пациентов не проводился.

Чувствительность к изменению AE-QoL определяли по корреляции изменений показателей этого опросника с изменениями других используемых для определения данного параметра инструментов. Кроме того, MCID определяли с помощью анкер-подхода (с использованием независимой переменной – «якоря») или критериев распределения.

Статистический анализ. Статистический анализ выполняли с помощью программы SPSS (IBM SPSS Statistics, версия 22, IBM Corporation, Армонк, Нью-Йорк, США). В качестве критерия достоверности использовали значение $p \leq 0,05$.

Результаты. Были проанализированы опросники за несколько последовательных визитов у 278 пациентов. Установлено, что исходные значения AE-QoL хорошо коррелируют с результатами опросника SF-12, а также с другими использованными в исследовании инструментами определения связанного с ангиоотеком ухудшения качества жизни (QoL) и активности заболевания (шкала AAS). Кроме того, оказалось, что значение общего балла AE-QoL достоверно коррелировало с частотой приступов ангиоотека ($r=0,52$; $p < 0,001$), то есть общий балл был выше у пациентов с более высокой частотой приступов (рис. 1). Данные о частоте ангиоотеков, помимо сведений о значении общего балла AE-QoL, были

проанализированы у 259 пациентов. За четырехнедельный период определения AE-QoL у 69 (27%) пациентов ангиоотеков не зафиксировано. У остальных 190 (73%) пациентов отмечался хотя бы один приступ ангиоотека.

Средняя величина общего балла AE-QoL \pm SD составила $24,2 \pm 16,2$ в отсутствие отеков ($n=69$), $34,4 \pm 16,0$ при одном-двух приступах ($n=58$), $44,7 \pm 20,7$ при трех-четырех приступах ($n=50$), $48,2 \pm 18,1$ при частоте приступов более четырех ($n=43$) и $54,9 \pm 21,4$ при почти ежедневных приступах ($n=39$).

Выраженность корреляции между изменением различных разделов опросника AE-QoL и изменением переменных-«якорей» (anchors) была различной. В разделе «Работа» AE-QoL показатели корреляции были большими ($r > 0,5$), в разделе «Усталость/плохое настроение» – умеренными, а в разделах «Страхи/стыд» и «Питание» – низкими ($r < 0,3$). Эти данные указывают на то, что раздел «Работа» наиболее чувствителен к изменениям, тогда как другие домены в меньшей степени реагируют на них. Динамика общего балла AE-QoL достоверно коррелирует с изменением общего рейтинга качества жизни (PGA-QoL) и общего показателя изменения активности болезни (PGA-disease activity). Примечательно, что корреляция между изменениями общего балла AE-QoL и изменениями PGA-QoL превышала корреляцию между изменением общего балла AE-QoL и изменениями активности болезни PGA-disease activity. Результаты прежних исследований показали, что активность болезни и нарушение качества жизни HRQoL могут лишь умеренно коррелировать друг с другом, поскольку отражают разные понятия [8, 9]. Хотя активность заболевания оказывает значительное влияние на ухудшение качества жизни, существуют дополнительные факторы, вызывающие ухудшение QoL у пациентов с РА, такие как страх перед грядущим приступом или боязнь, что дети унаследуют НАО. Это снижает корреляцию между активностью



заболевания и нарушением качества жизни. Минимальное клинически значимое изменение (MCID) суммарного балла AE-QoL оказалось равным шести пунктам.

Таким образом, AE-QoL является важным инструментом для оценки динамики нарушения качества жизни пациентов, страдающих различными типами ангиоотеков. Данный опросник, равно как и другие перечисленные выше методы, существенно облегчают работу с пациентами, в том числе могут уберечь их от тяжелых, фатальных атак.

Лечение НАО можно разделить на лечение приступов (лечение по необходимости) и профилактическое лечение (краткосрочное и долгосрочное). У всех пациентов с недостаточностью C₁-ингибитора должен быть составлен индивидуальный план в отношении методов купирования ангиоотеков и долгосрочной профилактики приступов [10]. К лекарственным средствам, применяемым для лечения ангиотека, относятся:

- ✓ концентрат C₁-ингибитора: нативный (выделенный из плазмы) C₁-ингибитор – беринерт (зарегистрирован в РФ), синрайз, сетор; рекомбинантный C₁-ингибитор (получаемый из молока генномодифицированных кроликов) – руцин, руконест;
- ✓ антагонисты V₂-рецептора к брадикинину: икатибант (зарегистрирован в РФ);
- ✓ ингибитор калликреина: кальбитор (экаллантин);
- ✓ свежемороженая или восстановленная после лиофилизации плазма;
- ✓ ингибиторы фибринолиза: аминокапроновая и транексамовая кислоты;
- ✓ 17-алкилированные анаболические андрогены: даназол, станозолол, оксандролон [4, 10].

Как уже отмечалось, данные лекарственные средства применяются и для терапии острых состояний, и для профилактики обострений.

Недавно проведенное исследование показало, что успешность лечения приступов НАО ограничивается не столько эффективностью препа-

ратов, сколько своевременностью их применения [11]. Разработка схем лечения для пациентов в амбулаторных условиях, в том числе лечения, осуществляемого пациентом самостоятельно, позволит облегчить доступ к медицинской помощи [12], что отражено в недавно вышедших клинических рекомендациях, в которых настоятельно рекомендуется обучать пациентов самопомощи в случае необходимости [13].

Икатибант (Фиразир), V₂-антагонист брадикинина, предназначен для подкожных инъекций, разрешен для симптоматического лечения приступов НАО типа I и типа II в 40 странах, в том числе в России. Как средство оказания самопомощи он был одобрен в 2011 г. Европейским агентством по лекарственным средствам и Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration – FDA) США. На момент проведения настоящего исследования является единственным препаратом для лечения НАО, разрешенным для применения в порядке самопомощи.

Три исследования фазы III продемонстрировали безопасность и эффективность икатибанта, вводимого пациентам с НАО профессиональными медицинскими работниками [14, 15]. В ряде работ подтверждена эффективность лечения приступов НАО икатибантом, вводимым самостоятельно

пациентами и профессиональным медперсоналом в домашних условиях [16].

В международном многоцентровом открытом клиническом исследовании фазы IIb EASSI оценивали безопасность, удобство для пациентов и эффективность самолечения икатибантом взрослых больных НАО типа I и II при соответствующем обучении. Пациенты успешно распознавали приступ НАО и принимали решение о самостоятельной инъекции икатибанта, сообщая о высокой степени удовлетворения, удобства и легкости в применении. Это исследование продемонстрировало, что показатели безопасности, переносимости и эффективности при самостоятельном введении икатибанта сопоставимы с результатами введения икатибанта медперсоналом и в целом соответствуют результатам контролируемых клинических исследований фазы III [17]. Приведем некоторые данные этого клинического исследования.

В исследование был включен 151 пациент. У 104 из них был зафиксирован приступ НАО, потребовавший лечения, в период проведения исследования, 97 пациентов (из них 19 прежде не получали икатибант) составили группу самостоятельного лечения. Все они были обучены методике введения икатибанта для лечения приступа. Демографические характеристики и исходные показатели приведены в табл. 1.

Таблица 1. Исходные характеристики участников исследования

Показатель	Фаза лечения «наивных»* пациентов (n = 22)	Фаза самостоятельного лечения инъекцией икатибанта (n = 97)**
Средний (СО) возраст, лет	44,4 (16,4)	40,9 (13,6)
Пол, абс. (%)		
■ мужской	7 (31,8)	33 (34,0)
■ женский	15 (68,2)	64 (66,0)
Раса, абс. (%)	22 (100,0)	97 (100,0)
Средний (СО) вес, кг	75,1 (19,0)	73,4 (18,4)
Средний (СО) рост, см	167,4 (8,9)	169,2 (9,6)

* Фаза лечения «наивных» пациентов включала пациентов, прежде не получавших лечение икатибантом. Этим пациентам инъекция икатибанта была сначала выполнена профессиональным медперсоналом.

** Фаза самостоятельного лечения включала «наивных» пациентов, прошедших фазу предварительного лечения, а также не «наивных» пациентов, подвергавшихся еще до исследования лечению инъекциями икатибанта, которые им делал медперсонал.

Примечание. СО – стандартное отклонение.

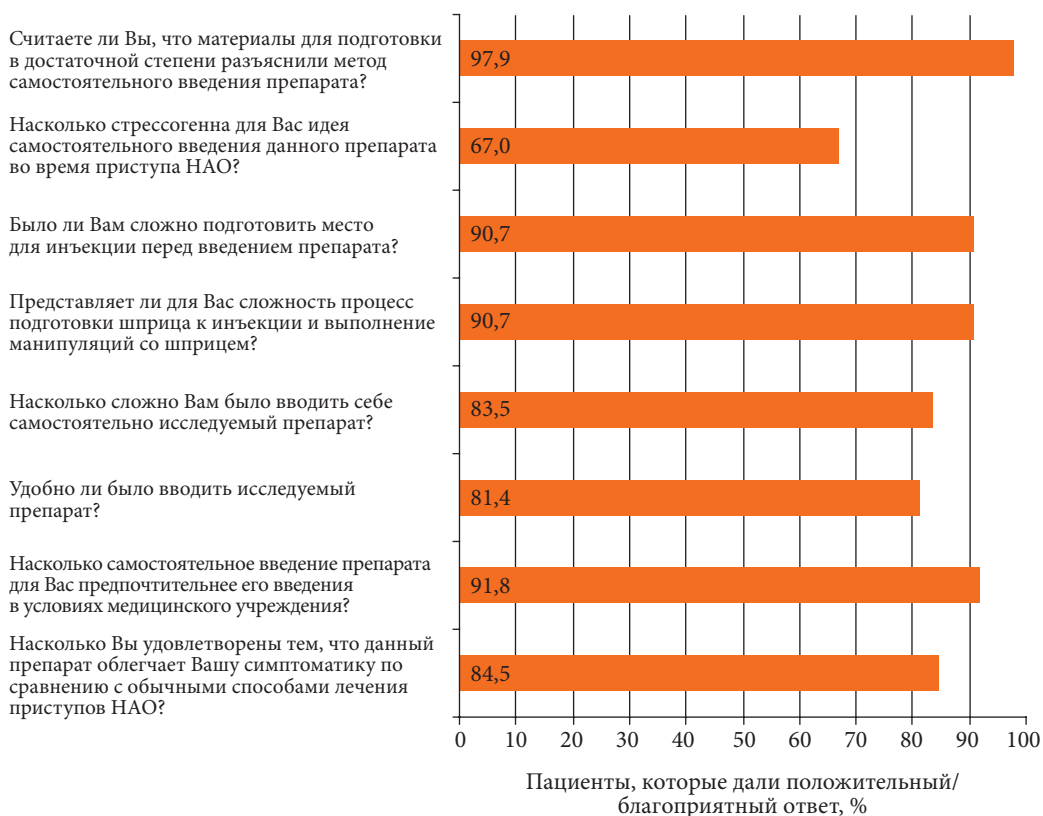


Рис. 2. Оценка пациентами удобства и удовлетворенности самостоятельным выполнением инъекций икатибанта

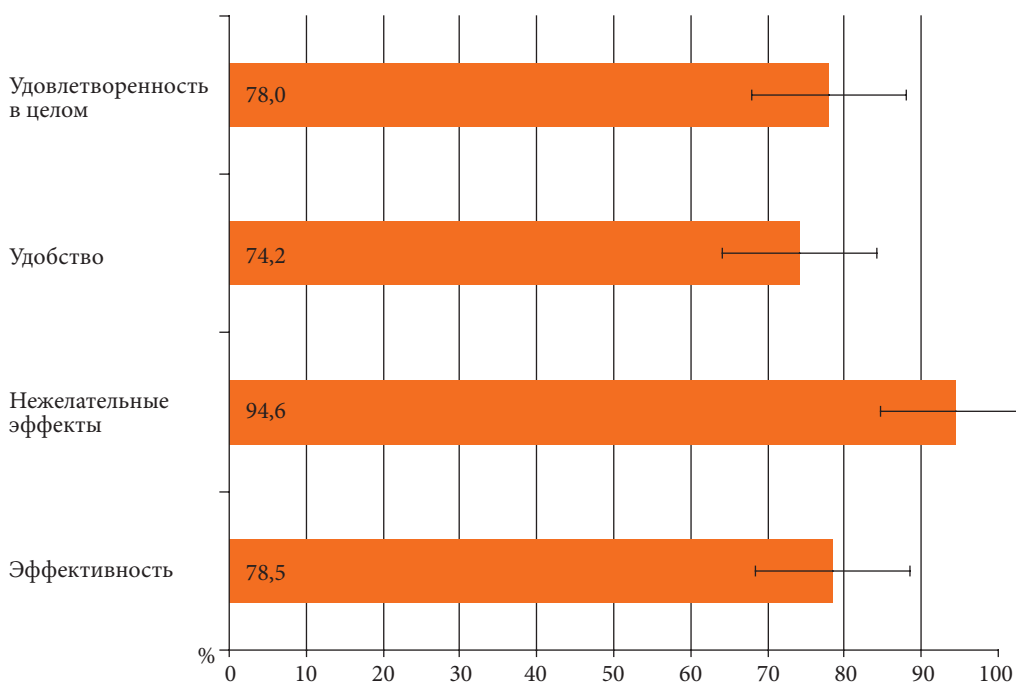


Рис. 3. Удобство и удовлетворенность самостоятельным выполнением инъекций икатибанта (сводка ответов на вопросы опросника об удобстве и удовлетворенности (n = 97), среднее значение и 95%-ный доверительный интервал баллов раздела TSQM (n = 23))

Установлено, что естественное течение приступов НАО отличается разнообразием. Нередко на протяжении нескольких дней симптоматика заболевания то нарастает, то ослабевает. У некоторых пациентов (23–27%), по результатам EASSI, отмечалось утяжеление или рецидив симптомов либо появление новых симптомов уже после того, как пациенты сообщили об улучшении исходной симптоматики. Для таких пациентов эффективными оказались дополнительные инъекции икатибанта. В течение 24 часов при необходимости можно вводить до трех инъекций икатибанта (однако следует отметить, что ни одному пациенту по EASSI третья инъекция не понадобилась). Относительно короткий период полураспада икатибанта в плазме после подкожного введения – около одного-двух часов [18] потенциально способен обусловить ухудшение или рецидив симптоматики НАО. На практике оказалось, что инъекция икатибанта обеспечивает более длительный и стойкий лечебный эффект – до восьми часов [14, 15].

Любопытна оценка пациентами удобства и удовлетворенности самостоятельным выполнением инъекций икатибанта по пятибалльной шкале (от очень положительного/благоприятного, нейтрального до очень отрицательного/неблагоприятного) для каждого вопроса. На рисунке 2 показано, какая часть пациентов давала очень положительный/положительный или очень благоприятный/благоприятный (то есть в поддержку самостоятельного введения икатибанта) ответ на каждый из восьми вопросов.

Вопросник об удовлетворенности проводимым лечением для данного препарата (TSQM) включал 14 вопросов, сгруппированных по категориям эффективности, наличию побочных эффектов, удобству и общей удовлетворенности (баллы для разных групп вопросов варьируются от 0 до 100: чем выше балл, тем выше удовлетворенность) (рис. 3). Все 97 пациентов, самостоятельно выполнивших инъекцию икатибанта, заполнили опросник по удовлетворенности лечением, 23 заполни-



Таблица 2. Время до начала ослабления симптомов, оцениваемое по составной шкале ВАШ-3 и баллам ВАШ для ведущего симптома

Показатель	«Наивная» фаза (n = 22) ¹		Фаза самостоятельного лечения инъекцией препарата (n = 97) ²	
	составной ВАШ-3	ВАШ по одному ведущему симптому	составной ВАШ-3	ВАШ по одному ведущему симптому
Число пациентов ³ , пригодных для оценки	21	17	91 ⁴	87 ⁵
Пациенты с облегчением симптомов, %	100	100	95,6	97,7
Медиана времени (95%-ный доверительный интервал) до начала облегчения симптоматики, ч	2,0 (1,1–4,0)	2,0 (1,1–4,2)	3,8 (2,0–4,0)	2,0 (2,0–2,0)

¹ Фаза «наивного» лечения включала пациентов, ранее не получивших инъекции («наивные» пациенты). Им инъекцию икатибанта выполнял профессиональный медработник.

² В фазе самостоятельного лечения учитывались «наивные» пациенты после прохождения ими фазы «наивного» лечения, а также не «наивные» пациенты, которым ранее уже проводили инъекции икатибанта профессиональные медработники.

³ Пациенты, подходящие для оценки по шкале ВАШ-3, – все пациенты, получившие оценку ВАШ хотя бы до введения дозы по каждому из трех компонентов (набухание кожи, болезненность кожи и абдоминальные боли). Пациенты, пригодные для оценки по шкале ВАШ для основного симптома, – все пациенты с оценкой по ВАШ ≥ 30 мм.

⁴ Четверо пациентов выбыли из исследования из-за отсутствия ослабления симптомов.

⁵ Двое пациентов выбыли из исследования из-за отсутствия ослабления симптомов.

ли вопросник TSQM. На основании данных опросника по удовлетворенности лечением большинство пациентов были удовлетворены результатами самостоятельной инъекции икатибанта, простотой и удобством способа введения.

Результаты TSQM в целом соответствовали данным опросника по удовлетворенности лечением, имела место высокая степень удовлетворенности по всем четырем показателям.

Оценка эффективности лечения базировалась на оценке пациентов на протяжении всего периода, измеряемой по Визуальной аналоговой шкале (ВАШ) тяжести таких симптомов, как болезненность кожи, отек кожи и боль в животе. Баллы ВАШ (0 мм – реакция отсутствует, 100 мм – максимальная возможная тяжесть) регистрировались в дневнике пациента с установленной периодичностью в течение 48 часов. Пациенты также ставили отметку, считали ли они приступ разрешившимся через 48 часов. Тяжесть отека кожи, абдоминальные симптомы и приступы ларингеальной симптоматики (0 – отсутствует, 4 – очень тяжелый) оценивал исследователь в рамках определения общего состояния. Средний балл по ВАШ-3 как после выполнения инъекции медперсоналом, так и после самостоятельного введения икатибанта со временем уменьшался. Медиана времени до начала уменьшения вы-

раженности симптомов составила 3,8 и 2,0 часа по шкалам ВАШ-3 и ВАШ основного симптома соответственно (табл. 2).

Трое пациентов самостоятельно вводили икатибант при приступе с ларингеальными симптомами. Все эти пациенты оказались в группе с удовлетворительным разрешением симптоматики в течение 48 часов.

Время до начала ослабления симптоматики определяли по времени первой из трех последовательных оценок измерения, выявивших такое ослабление.

Ослабление симптоматики определяли по шкале ВАШ-3 ($\geq 50\%$ снижение балла по ВАШ-3 от балла до введения дозы) и шкале ВАШ для основного симптома (балл по шкале ВАШ для основного симптома $\leq 6/7$ после инъекции, балл по шкале ВАШ для основного симптома до инъекции – 16 мм).

Данные исследования EASSI относительно субъективного восприятия пациентами удобства и простоты самостоятельных инъекций икатибанта дополняют результаты более ранних наблюдений, в которых показано, что самостоятельное внутривенное введение концентрата C₁-INH хорошо переносится, улучшает качество жизни, повышает независимость от медицинских услуг и пользуется популярностью среди пациентов [19, 20]. Для подтверждения этих данных требуются даль-

нейшие исследования по применению новых инструментов оценки активности болезненного процесса и качества жизни пациентов, страдающих НАО [6, 21]. При оценке эффективности надо учитывать, что данное исследование не являлось сравнительным, строго оценить показатели эффективности не представлялось возможным. Однако медиана времени до начала ослабления симптоматики в целом согласуется с результатами контролируемых исследований икатибанта FAST [14, 15]. Оценка состояния пациентом и исследователем через 48 часов подтверждает устойчивость реакции на икатибант в большинстве случаев. В заключение отметим, что профиль безопасности и переносимости самостоятельно выполняемых пациентом инъекций икатибанта в исследовании EASSI, уровни удовлетворенности пациентов самостоятельным лечением и эффективность такой же инъекции, выполненной медперсоналом, свидетельствуют о правомерности применения самостоятельных инъекций икатибанта в клинической практике. Внедрение протоколов самолечения при острых приступах НАО позволяет делегировать принятие решения о проведении лечения от врача пациенту, что повышает автономность последнего и снижает его зависимость от медицинских учреждений.



Литература

1. Weller K., Magerl M., Peveling-Oberhag A. et al. The Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) – assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference // *Allergy*. 2016. Vol. 71. № 8. P. 1203–1209.
2. Zuberbier T., Aberer W., Asero R. et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update // *Allergy*. 2014. Vol. 69. № 7. P. 868–887.
3. Cicardi M., Aberer W., Banerji A. et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group // *Allergy*. 2014. Vol. 69. № 5. P. 602–616.
4. Ярцева Д.А., Недельская С.Н. Стратегия ведения пациентов с наследственным ангиоотеком: современный взгляд на проблему // www.hereditary-angioedema.org/images/stories/hae/doc/strategiya_vedeniya_patsiyentov_s_naopril_2013.pdf.
5. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с ангиоотеком. М., 2013.
6. Weller K., Groffik A., Magerl M. et al. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire // *Allergy*. 2012. Vol. 67. № 10. P. 1289–1298.
7. <http://moxie-gmbh.de/medical-products/9/angioedema-quality-of-lifequestionnaire-ae-qol-non-commercial-use> - last accessed 23th February 2016.
8. Koti I., Weller K., Makris M. et al. Disease activity only moderately correlates with quality of life impairment in patients with chronic spontaneous urticarial // *Dermatology*. 2013. Vol. 226. № 4. P. 371–379.
9. Weller K., Church M.K., Kalogeromitros D. et al. Chronic spontaneous urticaria: how to assess quality of life in patients receiving treatment // *Arch. Dermatol.* 2011. Vol. 147. № 10. P. 1221–1223.
10. Дробик О.С. Международные рекомендации по диагностике и лечению наследственных и приобретенных ангиоотеков // *Эффективная фармакотерапия*. 2013. Вып. 20. Аллергология и иммунология. № 1. С. 34–43.
11. Zanichelli A., Vacchini R., Badini M. et al. Standard care impact on angioedema because of hereditary C1 inhibitor deficiency: a 21-month prospective study in a cohort of 103 patients // *Allergy*. 2011. Vol. 66. № 2. P. 192–196.
12. Longhurst H.J., Farkas H., Craig T. et al. HAE international home therapy consensus document // *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2010. Vol. 6. № 1. P. 22.
13. Cicardi M., Bork K., Caballero T. et al. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group // *Allergy*. 2012. Vol. 67. № 2. P. 147–157.
14. Farkas H., Csuka D., Zotter Z. et al. Home treatment of hereditary angioedema with icatibant administered by health care professionals // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012. Vol. 129. № 3. P. 851–852.
15. Boccon-Gibod I., Bouillet L. Safety and efficacy of icatibant self-administration for acute hereditary angioedema // *Clin. Exp. Immunol.* 2012. Vol. 168. № 3. P. 303–307.
16. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 9th edn. Boston, MA: Little, Brown & Co, 1994. P. 253–256.
17. Aberer W., Maurer M., Reshef A. et al. Open-label, multicenter study of self-administered icatibant for attacks of hereditary angioedema // *Allergy*. 2014. Vol. 69. № 3. P. 305–314.
18. McCauley T.G., Kramer W.G., Fahy L., Bloom B.J. Clinical pharmacokinetics, pharmacodynamics and duration of action of icatibant. 113th Annual Meeting. 2012.
19. Bygum A., Andersen K.E., Mikkelsen C.S. Self-administration of intravenous C1-inhibitor therapy for hereditary angioedema and associated quality of life benefits // *Eur. J. Dermatol.* 2009. Vol. 19. № 2. P. 147–151.
20. Levi M., Choi G., Picavet C., Hack C.E. Self-administration of C1-inhibitor concentrate in patients with hereditary or acquired angioedema caused by C1-inhibitor deficiency // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006. Vol. 117. № 4. P. 904–908.
21. Weller K., Groffik A., Magerl M. et al. Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score // *Allergy*. 2013. Vol. 68. № 9. P. 1185–1192.

Features of Leading Patients with Hereditary Angioedema in Ambulance Situation: from Collaboration to Delegation of Decision Making Process

O.S. Bodnya

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

Contact person: Olga Sergeyevna Bodnya, os.bodnya@yandex.ru

Hereditary angioedema (HAE) is autosomal dominant disease, characterized by the episodes of anticipate hydrops of different localization. To lead the patients with HAE, medical doctor is recommended to use additional tools to estimate activity of the disease: for patient it is recommended to keep a diary, a doctor should estimate an activity of the disease, also it is important to estimate the dynamics of patient's quality of life suffered from angioedema. It will help doctor and patient to make a full individual picture of the disease, define possible triggers and prodromes of the disease, which also may help to avoid strong accessions of angioedema. Implementation of self-treatment records during acute attacks of HAE allows to delegate the process of making decision about patient treatment from patient to the doctor, which improves the independence of the patient and decreases his dependence from medical institution.

Key words: hereditary angioedema, the quality of life, icatibant



Приложение 1

Шкала активности ангиоотечков
 Russian version of the Angioedema Activity Score

Ф.И. пациента: _____

Дата заполнения (дд.мм.гггг): _____

Пожалуйста, 1 раз в день отмечайте в указанных ниже таблицах Ваши жалобы за последние 24 часа. Просим Вас давать полные ответы на все вопросы.

		День						
		1	2	3	4	5	6	7
Были ли у Вас отеки за последние 24 часа?	Нет							
	Да							
↓ Просим Вас заполнять указанные ниже поля только в том случае, если в течение последних 24 часов у Вас наблюдался хотя бы один отек!								
В течение какого времени присутствовал отек/отеки (пожалуйста, отметьте все подходящие промежутки времени!)	0:00 – 8:00 ч							
	8:00 – 16:00 ч							
	16:00 – 24:00 ч							
Насколько сильными являются или являлись вызванные отеком/отеками симптомы (например, боль, жжение, зуд)?	Симптомов нет/не было							
	Легкие							
	Средние							
	Сильные							
Насколько отек/отеки ограничивают или ограничивали Вашу повседневную деятельность?	Без ограничений							
	Немного							
	Значительно							
	Полностью (заниматься повседневной деятельностью (было) невозможно)							
Как Вы считаете, данный отек/отеки негативно отражаются (отразились) на Вашем внешнем виде?	Нет							
	Немного							
	Умеренно							
	Сильно							
Как бы Вы оценили общую выраженность/тяжесть данного отека/отеков?	Несущественная							
	Слабая							
	Средняя							
	Сильная							

This document must not be copied or used without the permission of MOXIE GmbH. For scientific or commercial use or in case a translation / cross cultural adaptation is intended, please check the terms and conditions on www.moxie-gmbh.de. Russian translation by Pavel Kolchir (arthate@yandex.ru).



Приложение 1 Инструкции по оценке показателей AAS

AAS оценка:

AAS состоит из 5 вопросов. Оценочная система AAS очень проста. Значения между 0 и 3 рассчитываются для каждого поля, которое может быть отмечено пациентом. Все поля, отмеченные пациентом, суммируются. Соответственно, минимальное и максимальное значения AAS равны 0 и 15. Ответ на первый вопрос не имеет баллов и не включается в подсчет значений AAS. Пожалуйста, найдите значения для каждого поля в форме ниже. Эта форма должна использоваться только для подсчета значений AAS медицинским персоналом. Пациенты не должны ее видеть.

Форма для оценки AAS:

		День						
		1	2	3	4	5	6	7
Были ли у Вас отеки за последние 24 часа?	Нет							
	Да							
↓ Просим Вас заполнять указанные ниже поля только в том случае, если в течение последних 24 часов у Вас наблюдался хотя бы один отек!								
В течение какого времени присутствовал отек/отеки (пожалуйста, отметьте все подходящие промежутки времени!)	0:00 – 8:00 ч	1	1	1	1	1	1	1
	8:00 – 16:00 ч	1	1	1	1	1	1	1
	16:00 – 24:00 ч	1	1	1	1	1	1	1
Насколько сильными являются или являлись вызванные отеком/отеками симптомы (например, боль, жжение, зуд)?	Симптомов нет/не было	0	0	0	0	0	0	0
	Легкие	1	1	1	1	1	1	1
	Средние	2	2	2	2	2	2	2
	Сильные	3	3	3	3	3	3	3
Насколько отек/отеки ограничивают или ограничивали Вашу повседневную деятельность?	Без ограничений	0	0	0	0	0	0	0
	Немного	1	1	1	1	1	1	1
	Значительно	2	2	2	2	2	2	2
	Полностью (заниматься повседневной деятельностью (было) невозможно)	3	3	3	3	3	3	3
Как Вы считаете, данный отек/отеки негативно отражаются (отразились) на Вашем внешнем виде?	Нет	0	0	0	0	0	0	0
	Немного	1	1	1	1	1	1	1
	Умеренно	2	2	2	2	2	2	2
	Сильно	3	3	3	3	3	3	3
Как бы Вы оценили общую выраженность/тяжесть данного отека/отеков?	Несущественная	0	0	0	0	0	0	0
	Слабая	1	1	1	1	1	1	1
	Средняя	2	2	2	2	2	2	2
	Сильная	3	3	3	3	3	3	3

Этот документ не может быть скопирован или использован без разрешения авторов. This document must not be copied or used without the permission of the authors



Приложение 2

AE-QoL

Опросник по качеству жизни пациентов с рецидивирующими эпизодами ангиоотеков

Инструкции по оценке AE-QoL

(немецкая редакция)

Структура AE-QoL

Немецкая редакция опросника АО-КЧ включает четыре критерия и суммарный общий балл:

Критерий	Пункты
Работа, социальная жизнь	1. Нарушение работоспособности 2. Нарушение физической активности 3. Нарушение досуговой активности
Усталость/ Настроение	4. Нарушение социальных связей 6. Нарушения засыпания 7. Ночные пробуждения 8. Ощущение усталости в течение дня 9. Сложности с концентрацией
Страхи / стыд	10. Ощущение уныния 12. Ощущение обреченности из-за приступов отеков 13. Страх внезапного развития отека 14. Страх увеличения частоты приступов отеков 15. Стесняется показываться на людях 16. Смущение из-за внешних проявлений отеков 17. Страх неблагоприятных отдаленных последствий длительного приема лекарств
Питание	5. Общие ограничения в еде и выборе продуктов 11. Ограничения в выборе пищевых продуктов и напитков
Суммарный общий балл по пунктам 1 - 17	

Расчет баллов по шкалам AE-QoL и общего балла AE-QoL

Предполагается, что AE-QoL оценивают по четырем критериям (опросник - инструмент для определения профиля), но его можно использовать и для определения суммарного общего балла (опросник - инструмент для определения индекса):

Баллы по отдельным критериям AE-QoL, а также общий балл AE-QoL рассчитывают по следующей формуле:

$$\frac{(\Sigma \text{баллов} - \text{мин. } \Sigma \text{баллов})}{(\text{макс } \Sigma \text{баллов} - \text{мин. } \Sigma \text{баллов})} \times 100$$

Пример:

Критерий "Функционирование":

Пункт 1: ответ 3 (балла)

Пункт 2: ответ 2 (балла)

Пункт 3: ответ 4 (балла)

Пункт 4: ответ 5 (балла)

Σ баллов: $(3+2+4+5) = 14$

мин Σ баллов: $(1+1+1+1) = 4$

макс. Σ баллов: $(5+5+5+5) = 20$

Ввод значений в формулу: $\frac{(14 - 4)}{(20 - 4)} \times 100 = 62,5\%$

Баллы по отдельным критериям AE-QoL соответствуют средней величине балла ответов по пунктам каждого критерия.

Если по некоторым пунктам ответы отсутствуют, общее число баллов в пределах одного критерия делят на число пунктов, на которые даны ответы.

То же относится и к общему баллу AE-QoL

Балл для критерия AE-QoL не следует рассчитывать, если отсутствуют ответы более чем на один пункт, входящий в этот критерий.

Общий балл AE-QoL не следует рассчитывать, если отсутствуют ответы более чем на 25% пунктов (>4 пунктов).

Обратите внимание, что расчет сырого балла по отдельным критериям (средний балл для ответов по каждому критерию) и сырого общего балла (средний балл для ответов по всем пунктам) был бы проще, чем вышеописанная процедура. Однако, в случае пропуска ответов на отдельные пункты, возможности сравнения результатов, полученных с помощью опросника AE-QoL, у одного и того же пациента или сравнения результатов у разных пациентов были бы ограничены. Вышеприведенное линейное преобразование всех сырых баллов в баллы, выраженные в процентах (с указанием сырого балла по отношению (в процентах) к максимально возможному баллу) разрешает эту проблему и позволяет давать оценку и сравнивать между собой результаты отдельных измерений AE-QoL даже в тех случаях, когда ответы по некоторым пунктам отсутствуют. Линейное преобразование переводит сырые баллы в шкалы по отдельным критериям и общему баллу с результатом от минимально до максимально возможного, т.е. от 0 до 100, соответственно

Настоящий документ нельзя копировать или использовать без разрешения компании MOXIE GmbH. Условия научного или коммерческого использования, в том числе с предполагаемым переводом / культурной адаптацией, представлены на сайте www.moxie-gmbh.de.



Приложение 3

SF-12 Краткий опросник по оценке состояния здоровья из 12 вопросов

Предлагаем вопросы о Вашем состоянии здоровья. Ваши ответы помогут нам следить за вашим самочувствием и способностью справляться с повседневными делами. На каждый вопрос выберите один ответ

Если ни один ответ не подходит, укажите наиболее подходящий к Вашей ситуации.

1. В целом, вы оцениваете свое состояние здоровья как

1 Превосходное 2 Очень хорошее 3 Хорошее 4 Удовлетворительное 5 Плохое

Следующие вопросы касаются Ваших привычных повседневных видов деятельности. **Ваше состояние здоровья на текущий момент ограничивает вас в выполнении этой деятельности? Если да, то насколько?**

	Да, ограничивает значительно	Да, Ограничивает Немного	нет, не ограничивает совсем
--	------------------------------------	--------------------------------	-----------------------------------

2. Умеренно активные действия, например, подвинуть стол, пылесосить,

1 2 3

Заниматься боулингом или играть в гольф

3. Подняться по ступенькам на несколько пролетов.

1 2 3

За последние 4 недели, были ли у вас какие-то из нижеперечисленных проблем с работой или другой регулярной ежедневной деятельностью в результате физического состояния здоровья?

	ДА	НЕТ
4. Выполнили работы меньше чем вам хотелось бы	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
5. Были ограничены в характере работы или иной деятельности	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

За последние 4 недели, были ли у вас нижеследующие проблемы с работой или другой регулярной ежедневной деятельностью в результате каких-либо эмоциональных расстройств (например, уныния или тревоги)?

	ДА	НЕТ
6. Выполнили меньше чем вам хотелось бы.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
7. Делали работу или занимались чем-то иным менее тщательно, чем обычно.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

8. Как часто в течение последних 4 недель, боль мешала нормальной работе (включая как работу по дому, так и работу вне дома)?

1 Совсем не 2 Немного 3 Умеренно 4 Изрядно 5 В крайней степени

Эти вопросы касаются того, как вы себя чувствуете в последние 4 недели.

На каждый вопрос отметьте один ответ, наиболее точно описывающий Ваше самочувствие.

Сколько времени за последние 4 недели ...

	Все время	Большую часть времени	Изрядную часть времени	Некоторую часть времени	Незначительную часть времени	Никогда
9. Чувствовали себя спокойно и мирно	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
10. У вас было много энергии	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
11. Испытывали грусть и уныние	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

12. Сколько времени за последние 4 недели Ваше физическое состояние здоровья или эмоциональные проблемы препятствовали Вашей общественной активности (посещению друзей, родственников и тп.)

1 Постоянно 2 Большую часть 3 Некоторое 4 Немного 5 Никогда
Времени Времени время Времени

[PCS – подпись пациента, а MCS – подпись медицинского работника, .]

Имя пациента: _____ Дата: _____ Подп _____ MCS: _____

Визит (обведите в кружок)

Подготовительный 6 недель 3 месяца 6 месяцев 12 месяцев 24 месяца Другое : _____