

Метаанализ клинической эффективности и безопасности препарата иммуноглобулина для внутривенного введения Октагам 10%®

А.Ю. Щербина

ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Щербина Анна Юрьевна, доктор мед. наук, профессор, заместитель директора Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ННПЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.

Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
Тел.: 8 (495) 287-65-70, доб. 6299
E-mail: shcher26@hotmail.com

Поликлональный внутривенный иммуноглобулин G (ВВИГ) используется в медицинской практике более 50 лет, став «золотым стандартом» в лечении первичных и вторичных иммунодефицитов, иммунной тромбоцитопении и др. Препараты ВВИГ не идентичны между собой. Нами проведен метаанализ клинических исследований, посвященных применению препарата *Октагам 10%®* (Октафарма Фармацевтика Продуктионсгес м.б.Х., Вена, Австрия), который показал его высокую эффективность в уменьшении числа инфекций при первичных и вторичных иммунодефицитах, хороший клинико-лабораторный ответ при иммунной тромбоцитопении, а также клиническую эффективность при синдроме Гийен-Барре, хронической демиелинизирующей полинейропатии, мультифокальной моторной нейропатии, *Myasthenia gravis*, рассеянном склерозе, дерматомиозите, полимиозите и др. Число побочных реакций на введение препарата не отличалось от средних значений для данной группы препаратов даже при максимальной скорости инфузии. Таким образом, зарегистрированный на российском рынке препарат *Октагам 10%®* зарекомендовал себя как эффективный и безопасный.

Ключевые слова: внутривенный иммуноглобулин, *Октагам 10%*, первичные иммунодефициты, вторичные иммунодефициты, иммунная тромбоцитопения.

DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-2-80-83

Meta-analysis of intravenous immunoglobulin preparation *Octagam 10%®* clinical effectiveness and safety

A.Yu. Shcherbina

National Scientific and Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow, Russian Federation

Polyclonal intravenous immunoglobulin G (IVIg) has been used for 50 years and has become a gold standard for treatment of primary and secondary immunodeficiencies, immune thrombocytopenia and others. IVIg preparations are not identical. We performed a meta-analysis of clinical trials of *Octagam 10%®* (Octapharma Pharmazeutika Prod.Ges.m.b.H., Vienna, Austria). Meta-analysis demonstrated IVIg to be effective in reducing number of infections in primary and secondary immunodeficiencies, good clinical and laboratory response in immune thrombocytopenia, and also effectiveness in such conditions as Guillen-Barre syndrome, multifocal motor polyneuropathy, *Myasthenia gravis*, multiple sclerosis, dermatomyositis, polymyositis and others. The number of adverse infusion-related reactions were not different from average for this group of preparations even with highest infusion speed. In conclusion registered in Russia IVIg preparation *Octagam 10%®* demonstrated to be safe and effective.

Key words: Intravenous immunoglobulin, *Octagam 10%*, primary immunodeficiency, secondary immunodeficiency, immune thrombocytopenia.

Correspondence:

Anna Yu. Shcherbina, MD, PhD, DSc, Immunologist, Deputy director Institute of Hematology, Immunology and Cell Technology National Scientific and Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev. Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1
Tel.: +7 (495) 287-65-70, ext. 6299
E-mail: shcher26@hotmail.com

Препараты IgG, произведенные из плазмы доноров, используются в качестве метода лечения больных с первичными и вторичными дефектами антителообразования уже на протяжении 50 лет [1]. Изначально применяли внутримышечные, затем, по мере совершенствования технологий обработки плазмы, появились внутривенные препараты. Поликлональный внутривенный иммуноглобулин G (ВВИГ) в настоящее время является основным препаратом заместительной терапии при первичных иммунодефицитах (ПИД), а также вторичных иммунодефицитах (ВИД), возникающих на фоне имму-

носупрессивной терапии онкологических и других заболеваний [2]. Эффективность ВВИГ в терапии аутоиммунных заболеваний была впервые показана около 40 лет назад у больных с иммунной тромбоцитопенией (ИТП) [3] и до сих пор остается «золотым стандартом» в лечении ИТП. С тех пор эффективность ВВИГ была показана при лечении различных инфекционных, аутоиммунных и воспалительных заболеваний [4].

Несмотря на многочисленные исследования, в ходе которых доказана эффективность ВВИГ при ряде патологических состояний, точные механизмы их действия остаются неясными. Важным моментом

является понимание состава препаратов ВВИГ. Поликлональный, полиспецифичный IgG – это основной его компонент (90–98% в зависимости от препарата). Помимо антител (АТ) к инфекционным агентам, ВВИГ содержит АТ к аутоантигенам и к другим антителам (идиотипические АТ). Кроме того, все препараты ВВИГ содержат различные (в идеале – минимальные) концентрации IgA и IgM антител, а также целый спектр других молекул (цитокины и их антагонисты, растворимые клеточные рецепторы, молекулы основного комплекса гистосовместимости и др.), которые во многом обеспечивают иммуномодулирующее действие ВВИГ [5]. Состав этих компонентов у препаратов ВВИГ зависит от технологии производства и вирусинактивации, используемых различными фирмами-производителями. Как подчеркивается в Европейской фармакопее [6, 7], препараты ВВИГ не идентичны между собой, безопасность и эффективность различных препаратов при тех или иных заболеваниях может отличаться. Именно поэтому при регистрации нового препарата ВВИГ все показания, включенные в аннотацию конкретного препарата, должны быть подтверждены соответствующими клиническими исследованиями.

На рынке давно представлены препараты 5% ВВИГ, в том числе хорошо зарекомендовавший себя препарат *Октагам* [8, 9], относительно недавно появились 10%-ые препараты, к которым относится зарегистрированный в России *Октагам 10%*[®]. Показания к применению *Октагам 10%*[®], внесенные в аннотацию, включают ПИД, ВИД, лечение инфекций у детей с врожденной инфекцией вируса иммунодефицита человека, синдром Гийен–Барре, болезнь Кавасаки, ИТП, трансплантация стволовых клеток [10]. Эффективность и безопасность 10%-го ВВИГ находится под пристальным вниманием медицинской общестественности как инновационная группа препаратов.

Приводим метаанализ исследований по использованию препарата *Октагам 10%*[®] (Октафарма Фармацевтика Продуктионсгес м.б.Х., Вена, Австрия – *Octapharma Pharmazeutika Prod.Ges.m.b.H., Vienna, Austria*) при различных патологических состояниях.

Эффективность препарата *Октагам 10%*[®] (Октафарма Фармацевтика Продуктионсгес м.б.Х., Вена, Австрия) при первичных иммунодефицитных состояниях (ПИД)

При оценке эффективности заместительной терапии при ПИД и ВИД ориентирами эффективности является инфекционная заболеваемость, в первую очередь тяжелыми инфекциями легких, а также пре-трансфузионный уровень IgG, при снижении которого менее 4–5 г/л значительно возрастает риск жизнеугрожающих инфекций [11]. Помимо прогностического фактора инфекционной заболеваемости, пре-

трансфузионный уровень IgG отражает контроль над заболеванием в целом, так как его снижение на фоне неизменной дозы ВВИГ нередко отражает обострение хронических очагов инфекции [2].

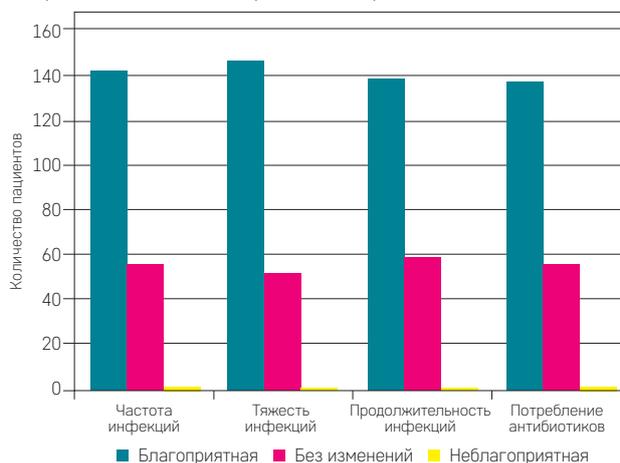
Недавно немецкие коллеги [12] провели неинтервенционное исследование эффективности и безопасности препарата *Октагам 10%*[®] при различных патологиях. За пять лет было пролечено 196 пациентов с ПИД в возрасте от 0 до 82 лет (медиана – 44 года), которые получали заместительную терапию *Октагам 10%*[®] – в среднем по 15 введений каждый. Пациенты с общей вариабельной иммунной недостаточностью составили 50%, остальные имели другие виды ПИД с нарушением антителопродукции. Пациенты получали заместительную терапию в средней дозе 0,3 г/кг (0,1–0,9 г/кг) каждые четыре недели. Исследование показало, что терапия *Октагам 10%*[®] позволила сократить число тяжелых респираторных инфекций на 63% в год, а число всех инфекций – на 33%, несмотря на то что 18% пациентов не получали никакого патогенетического лечения до включения в исследование, а остальные получали заместительную терапию другими ВВИГ и/или профилактическую противомикробную терапию. Среди вновь диагностированных больных, которые ранее не получали патогенетической терапии, уменьшение числа значимых инфекций достигло 82%.

Эффективность препарата *Октагам 10%*[®] при вторичных иммунодефицитных состояниях (ВИД)

В упомянутом ранее исследовании *A. Debes и соавт.* [12] принимали также участие 847 пациентов с вторичными иммунодефицитами, к которым были отнесены такие состояния, как хронический лимфобластный лейкоз, миеломная болезнь, неходжкинские лимфомы и другие онкологические заболева-

Рисунок 1

Эффект заместительной терапии препаратом *Октагам 10%*[®] у пациентов с вторичными иммунодефицитами: влияние на частоту развития, тяжесть и продолжительность инфекций и потребность в антибактериальной терапии [14]



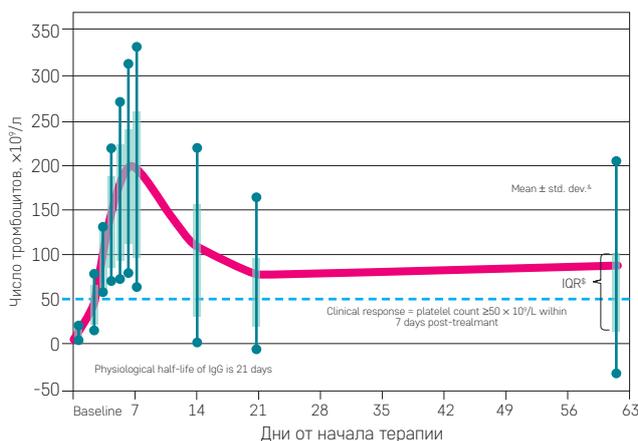
ния. Медиана возраста составила 69 лет (от 0 до 94 лет), пациенты получили 8826 инфузий – примерно по 10 инфузий каждый, средняя доза – 0,2 г/кг (0,04–0,6 г/кг), один раз в 4 недели. За время наблюдения (медиана – 221 день; 1–1,730) число тяжелых респираторных инфекций сократилось на 51% (рис. 1), что сопровождалось приростом претрансфузионного уровня IgG с 4,8 до 6,1 г/л. В группе пациентов, которые ранее не получали терапию ВВИГ, число инфекций сократилось на 64%. Большинство врачей оценили влияние заместительной терапии препаратом *Октагам 10%*® на заболеваемость их пациентов как положительное.

Эффективность препарата *Октагам 10%*® при иммунной тромбоцитопении (ИТП)

Высокодозовый ВВИГ – «золотой стандарт» терапии ИТП. В ходе исследования *T. Robak* и его коллеги [13] оценивали безопасность и эффективность препарата *Октагам 10%*® в III фазе исследования у 116 взрослых пациентов с ИТП с изначальным уровнем тромбоцитов $\leq 20 \times 10^9/\text{л}$. В исследование были включены пациенты как с хронической, так и с острой ИТП. Пациенты получали *Октагам 10%*® в дозе 1 г/кг/сут два дня. У 80% их них отмечен лабораторный ответ в виде увеличения числа тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ в срок до 6 дней от начала введения (рис. 2). Медиана времени ответа составила два дня, в среднем ответ сохранялся 24 дня. Ответ был одинаково значимым в группах пациентов с острой и хронической ИТП. Авторы провели клиническую оценку состояния пациентов. У 73,9% из них в начале исследования отмечали значимый геморрагический синдром, более выраженный у пациентов с острой ИТП по сравнению с хронической (соответственно 28,6 и 7,6%). К 7-му дню от начала лечения разрешение геморрагического синдрома отмечено у 75% пациентов.

Рисунок 2

Уровень тромбоцитов у 54 пациентов с ИТП, ответивших на терапию препаратом *Октагам 10%*®: кривая отражает среднее число тромбоцитов в группе ИТП + стандартное отклонение [13]



В исследовании *W. Frenzel* и соавт. [14] изучали клинический ответ на терапию препаратом *Октагам 10%*® у 125 пациентов с ИТП. В 70,4% случаев врачи оценили эффект лечения как положительный, в 28,4% – как нейтральный и только в 0,8% – как отрицательный.

Другие показания. В том же исследовании *W. Frenzel* и соавт. [14] *Октагам 10%*® применяли и по другим показаниям: синдром Гийен–Барре (6 пациентов), хроническая демиелинизирующая полинейропатия (58), мультифокальная моторная нейропатия (17), *Myasthenia gravis* (16), рассеянный склероз (163), дерматомиозит (10), полимиозит (12) и др. При синдроме Гийен–Барре у всех 6 пациентов врачи описали действие препарата *Октагам 10%*® как положительное. При других аутоиммунных неврологических заболеваниях состояние 72,3% пациентов на фоне лечения было оценено врачами как стабильное, у 26,1% – как улучшение.

Безопасность применения препарата *Октагам 10%*® при различных заболеваниях

Исследование *A. Debes* [12] на примере 11762 инфузий у 1043 пациентов с ПИД и ВИД показало высокий уровень безопасности препарата: реакции на введение возникли в 1,45% случаев, у 93% пациентов они не носили серьезного характера; в 87% случаев были легкой степени выраженности (в основном повышение температуры и боли различной локализации – голова, спина и др.). В 2016 году *W. Frenzel* и соавт. [14] проанализировали данные двух неинтервенционных постмаркетинговых многоцентровых исследований с применением *Октагам 10%*® – 9556 введений у 961 пациента с медианой возраста 60 лет (от 3 до 94 лет). Большинство пациентов получало заместительную терапию в связи с ПИД или ВИД в дозе 0,2–0,4 г/кг в среднем один раз в 4 недели, однако в исследование были включены и пациенты с ИТП, рассеянным склерозом и другими аутоиммунными/воспалительными состояниями, при которых наивысшая доза составляла 1,6 г/кг. Препарат вводили с максимальной скоростью 7,2 мл/кг/час, однако зависимости между скоростью введения и частотой реакций не выявили. Общая частота реакций составила 0,9%. Реакции были расценены как несерьезные в 93% и легкие по выраженности в 87% случаев. Наиболее частыми реакциями были повышение температуры, головные боли, боли в животе. К серьезным реакциям отнесены также тромботические осложнения и почечная колика, которые, по оценке лечащих врачей, не были связаны с введением препарата, а также сильный озноб (6 случаев), сильная головная боль (1 случай), затруднение дыхания (1 случай) и сосудистая недостаточность (1 случай), которые, вероятно, были связаны с введением.

В исследовании у больных с ИТП [13] пациенты получали высокодозную терапию препаратом *Октагам 10%*® с максимальной скоростью введения 0,08–0,12 мл/кг/мин. Пациенты хорошо переносили лечение. Отметим, что в данном исследовании применяли достаточно жесткие критерии оценки побочных реакций, к ним относили среди прочего учащение или урежение частоты сердечных сокращений более чем на 10 уд./мин. И даже при таком тщательном учете побочных явлений среди них не было отмечено ни одного серьезного.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ имеющихся клинических исследований продемонстрировал эффективность препарата ВВИГ *Октагам 10%*® у больных с целым рядом патологий, а также безопасность, сходную с другими препаратами ВВИГ и 5%-м Октагамом. Более высокая кон-

центрация IgG в препарате имеет значительные преимущества с точки зрения уменьшения волюмической нагрузки и времени, необходимого для введения аналогичной дозы, что особенно важно для пациентов, получающих инфузии ВВИГ в составе комплексной терапии тех или иных заболеваний, а также для пациентов с ПИД и ВИД, получающих пожизненную ежемесячную заместительную терапию.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

А.Ю. Щербина <http://orcid.org/0000-0002-3113-4939>

Литература

- Hinman J., Tullis J.L., Saravis C.A., Pennell R.B. Intravenous use of plasmin treated immunoglobulin G. I. Preliminary report on tolerance by immunologically deficient patients. *Vox Sang* 1967; 13 (1): 85–90.
- Щербина А.Ю., Косачева Т.Г., Румянцев А.Г. Первичные иммунодефицитные состояния: вопросы диагностики и лечения (лекция) // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2010; 9 (2): 16–19.
- Imbach P., Barandun S., d'Apuzzo V., Baumgartner C., Hirt A., Morell A. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1981; 1: 1228–31.
- Щербина А., Косачева Т., Румянцев А. Внутривенный иммуноглобулин в педиатрической практике // Вопросы современной педиатрии, 2010; 9 (4): 114–118.
- Seite J.F., Shoenfeld Y., Youinou P., Hillion S. What are the contents of the magic draft IVIg? *Autoimmun Rev* 2008; 7 (6): 435–9.
- Siegel J. The product: All intravenous immunoglobulins are not equivalent. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 78S–84.
- Human normal immunoglobulin for intravenous administration. European Pharmacopoeia, monograph 1994; 6.2, 3757. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (www.edqm.eu).
- Brenner B. Clinical experience with Octagam, a solvent detergent (SD) virus inactivated intravenous gammaglobulin. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14 (15): S115–9.
- Ochs H.D., Pinciaro P.J. Group TOS; Octagam Study Group. Octagam 5%, an intravenous IgG product, is efficacious and well tolerated in subjects with primary immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol* 2004; 24: 309–14.
- Человеческий нормальный иммуноглобулин для внутривенного применения Октагам 10%. Octapharma Ltd. Анотация к препарату. Coventry: Octapharma Ltd. 2008.
- Eijkhout H.W., van der Meer J.W.M., Kallenberg C.G.M., et al. The effect of two different dosages of intravenous immunoglobulin on the incidence of recurrent infections in patients with primary hypogammaglobulinemia. *Ann Intern Med* 2001; 135: 165–74.
- Debes A., Neumann I., Tascou S., Münster U. Tolerability and efficacy of the intravenous immunoglobulin octagam® 10% in primary and secondary immunodeficiencies – A subgroup analysis of a non-interventional study in German. ESID congress poster (2016, Barcelona, Spain).
- Robak T., Mainau C., Pyringer B., Chojnowski K., Warzocha K., Dmoszynska A., Straub J., Imbach P. Efficacy and safety of a new intravenous immunoglobulin 10% formulation (Octagam® 10%) in patients with immune thrombocytopenia. *Hematology* 2010; 15: 351–9.
- Frenzel W., Wietek S., Svae T.E., Debes A., Svorc D. Tolerability and safety of Octagam® (IVIg): a post-authorization safety analysis of four non-interventional phase IV trials. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2016; 54 (11): 847–55.
- Debes A., Bauer M., Kremer S. Tolerability and safety of the intravenous immunoglobulin Octagam: a 10-year prospective observational study. *Pharmacoeconom Drug Saf.*