

Безопасность клинического применения поливалентных внутривенных иммуноглобулинов в педиатрии

М.А. Васильева

Витебский государственный медицинский университет, Витебск

Safety of clinical application of polyvalent intravenous immunoglobulins in pediatrics

M.A. Vasilyeva

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

Аннотация

Профили безопасности биотерапевтических препаратов становятся всё более важными для медицинских работников, пациентов и разработчиков лекарств. Постмаркетинговые сообщения являются важным источником, который используется для оценки потенциальных результатов безопасности. Стандартные внутривенные иммуноглобулины используются в педиатрической практике как по утверждённым показаниям, так вне показаний. Большинство побочных эффектов, связанных с введением внутривенных иммуноглобулинов у детей, являются лёгкими и преходящими. Клиническая оценка факторов риска и выявление не-IgE-опосредованных реакций могут быть улучшены. Низкая скорость введения препарата, тщательный мониторинг почечной функции в случаях полипрагмазии, наблюдение пациента во время и после инфузии должны использоваться для снижения риска и ранней диагностики нежелательных реакций.

Ключевые слова

Внутривенный иммуноглобулин, побочные эффекты.

Summary

The safety profiles of biotherapeutics are becoming increasingly important for healthcare professionals, patients, and drug developers. Post-marketing reports are an important source to evaluate potential safety outcomes. Standard intravenous immunoglobulins are used in pediatric practice for both approved and off-label indications. Most adverse effects associated with intravenous immunoglobulins in children are mild and transient. Clinical assessment of risk factors and detection of non-IgE-mediated reactions can be improved. A low rate of drug administration, monitoring of renal function in cases of polypharmacy, observation of the patient during and after infusion should be used to reduce the risk of adverse reactions and diagnose them as soon as possible.

Keywords

Intravenous immunoglobulin, adverse effects.

Введение

Препараты поливалентных внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) уже более сорока лет используются для лечения пациентов. Первоначально препараты первого поколения внутривенных иммуноглобулинов применялись с заместительной целью при иммунодефицитах и давали выраженные нежелательные эффекты. Препараты второго поколения, отличающиеся наличием интактных молекул иммуноглобулина IgG с функционально полноценными Fc-

фрагментами, сахарами или аминокислотами в качестве стабилизатора, имеют гораздо меньше нежелательных побочных эффектов и применяются в гематологии, при системных и аутоиммунных заболеваниях, при иммунологическом бесплодии и невынашивании беременности, в трансплантологии и других областях медицины [1]. Результаты использования ВВИГ определяются как достижением желаемого эффекта, так и наличием и выраженностью нежелательных эффектов. Нужно отметить, что эффективность

ВВИГ при многих заболеваниях не подтверждена в рандомизированных контролируемых исследованиях из-за объективной сложности организации исследования редких заболеваний и особенностей самих препаратов. Нежелательные эффекты ВВИГ в детской популяции исследовались лишь некоторыми производителями в небольших группах (Октагам 5% – 17 детей, страдающих первичными иммунодефицитами (ПИД), Привиджен – 31 ребёнок с ПИД, Кивовит – 15 детей с ПИД).

Риски, возникающие при применении ВВИГ, можно разделить на три категории:

1. Целевые риски, связанные с фармакодинамическим механизмом действия (расширение фармакологического действия препаратов);
2. Риски, связанные с нецелевыми эффектами. Они включают: острые и замедленные системные воспалительные реакции, локальные воспалительные реакции и иммуногенность. IgE-опосредованные реакции составляют лишь небольшую часть острых системных иммунологических нежелательных явлений, наблюдаемых при применении биотерапевтических средств. Это подтверждается тем, что для большинства лекарств, реакции чаще возникают при первоначальном, а не при повторном воздействии. Также часто отмечают реакции, связанные со скоростью инфузии, что нехарактерно для истинной гиперчувствительности I типа.
3. Риски, связанные с производственным процессом [2]. Препараты стандартных поливалентных ВВИГ содержат в основном IgG, полученные согласно международным требованиям из пулов плазмы не менее, чем от 1000 доноров. Все эти препараты имеют единое международное непатентованное название «иммуноглобулин человека нормальный», но не могут рассматриваться как эквивалентные или генерические. Переносимость препаратов ВВИГ обеспечивают 100%-ая сохранность Fc-фрагмента, содержание моно- и димеров >90%, отсутствие фрагментов белка. К особенностям коммерческих ВВИГ можно отнести вариабельность уровня титров антител против конкретных патогенов в разных коммерческих препаратах, и даже между партиями одного и того же производителя, различия в технологии производства, в способах инактивации и элиминации вирусов, в выборе стабилизаторов (сахара или аминокислоты), которые оказывают влияние не только на эффективность, но и на переносимость препаратов [3].

Частота возникновения побочных реакций, связанных с внутривенным введением иммуноглобулина, довольно неоднозначна и колеблется от 1 до 81% согласно литературным данным. Большинство реакций лёгкие, вызывающие дискомфорт, но не опасные для жизни, возникают в первый час лечения и исчезают в течение нескольких часов. Наиболее частыми побочными эффектами ВВИГ являются лихорадка и головная боль. Опасные для жизни побочные реакции на ВВИГ возникают менее чем у 5% пациентов и включают анафилаксию, гемолитическую анемию, посттрансфузионное повреждение лёгких, асептический менингит, аритмии, почечные осложнения, тромбоз/эмболию, гепатит и плевральный выпот.

Профиль безопасности ВВИГ продолжает дополняться информацией, полученной в постмаркетинговых наблюдениях, но не может быть признан исчерпывающим. Степень влияния на риск таких факторов как доза препарата, применение вне показаний, возраст пациента, наличие ожирения и др. требует уточнения. Так, в настоящее время большинство инструкций по применению содержат информацию о том, что частота, типы и тяжесть побочных реакций у детей такие же, как у взрослых, однако, к примеру, для ВВИГ-индуцированного асептического менингита 54,5% всех опубликованных случаев касались детей до пятнадцати лет [4].

Меньшие дозы (0,2-0,4 г/кг) обычно используются для заместительной терапии у пациентов с недостаточностью антител, более высокие дозы ВВИГ (2 г/кг) используют при аутоиммунной патологии. В инструкциях к коммерческим препаратам не описано влияние дозы ВВИГ на частоту нежелательных реакций, однако в научных публикациях отмечается связь высокой дозы с повышенным риском осложнений.

Отмечена более высокая частота неврологических побочных реакций, связанных с введением ВВИГ, у детей старшего возраста. Что поднимает проблему: дети, особенно младенцы, не могут жаловаться на субъективно воспринимаемые нежелательные реакции на ВВИГ, такие как головная боль, тошнота и боль в животе, что делает затруднительным определение истинной частоты подобных реакций у данной возрастной категории [5].

Стандартная стратегия предотвращения нежелательных реакций включает сбор анамнеза и инфузионную терапию, использование низкой начальной дозы и медленной скорости введения ВВИГ. В практике используется проведение пре-

медикации глюкокортикостероидами и антигистаминными препаратами, однако эти назначения не имеют доказанной эффективности.

Цель исследования. Оценить безопасность клинического применения поливалентных внутривенных иммуноглобулинов в многопрофильном педиатрическом стационаре.

Материалы и методы

Проведён ретроспективный анализ 123 случаев применения препаратов ВВИГ у пациентов УЗ «Витебский областной детский клинический центр» в 2017-2022 гг. Проведено анкетирование 31 врача стационара для изучения осведомлённости о рациональном применении ВВИГ.

Результаты исследования

В клинической педиатрической практике стационара в 2017-2022 гг. использовались стандартные поливалентные ВВИГ: Октагам (5%, 10% растворы), Киовиг (10% р-р), Привиджен (10% раствор). Производители двух последних препаратов имеют сертификат QSEAL (Quality Standards of Excellence Assurance and Leadership), выданный «За твёрдые гарантии стандартов качества и лидерство» Международной ассоциацией терапии белками плазмы.

Возраст пациентов, получавших препараты ВВИГ, варьировал от 8 дней до 18 лет, медиана составила 4,25 лет, модой являлся 1-й месяц жизни. В 60% назначений заболевание пациента соответствовало показаниям к применению, указанным в инструкции к препарату. При использовании лекарственных средств по показаниям, не упомянутым в инструкции по применению, 32% назначений выполнено по рекомендации республиканского консилиума (заболевания нервной системы), 28% – по показаниям, указанным в Клинических протоколах диагностики, реанимации и интенсивной терапии в неонатологии, 22% – для лечения детей с инфекцией COVID-19, в том числе – мультисистемного воспалительного синдрома.

Оценка факторов, влияющих на риск развития нежелательных реакций: предварительная оценка аллергоанамнеза выполнена в 100% случаев. У 20% детей родители сообщали о непереносимости лекарственных препаратов (преимущественно пенициллинов и цефалоспоринов). Исходный уровень креатинина не был определён у 6% пациентов (дети первых трёх лет жизни).

Анализ назначений не выявил превышения рекомендованных доз препарата, в 8% назначе-

ний было превышение скорости введения, в 35% назначений скорость инфузии не указана.

Наличие заболеваний и состояний, увеличивающих риск нежелательных реакций, отмечалось у 17% пациентов: заболевания почек (острое почечное повреждение (ОПП) и хроническая почечная недостаточность) у 6%, заболевания сердца – 11%, полицитемия – 1 пациент, сахарный диабет – нет.

В 30% случаев в дни применения ВВИГ пациенты получали 5 и более препаратов, а 20% пациентов одновременно получали препараты, обладающие нефротоксичностью (гликопептиды, амикацин, колистин, вориконазол, амфотерицин В, месаламин, фуросемид).

За анализируемый период от врачей стационара было получено 1 сообщение о серьёзной нежелательной реакции при введении препарата ВВИГ: у пациента 11 лет с иммунной тромбоцитопенией через 45 минут от начала введения препарата появилось затруднённое дыхание, сухой кашель, сухие свистящие хрипы, гипотензия, тахикардия, гипертермия до 39,5°C и озноб. При анализе медицинских карт выявлено ещё 10 случаев нежелательных реакций: головная боль, сопровождающаяся рвотой, дыхательная недостаточность, гипертермия, носовое кровотечение, эозинофилия, глюкозурия, ухудшение течения основного заболевания (нарколепсия), фарингит, спондилит, инфекции мочевыводящих путей. В целом нежелательные реакции развились в 9% случаев введения препаратов ВВИГ. Нужно отметить, что среди пациентов с нежелательными реакциями не было новорождённых. Также не было выявлено случаев артериальной гипертензии, что может быть связано с недостаточным контролем артериального давления у детей.

На основании информации, представленной в инструкциях по применению препаратов ВВИГ, назначаемых в стационаре, была составлена анкета. Из опрошенных врачей 7 никогда не назначали ВВИГ, 24 – назначали. Врачи, имеющие опыт применения ВВИГ, ответили на вопросы, касающиеся показаний и противопоказаний к применению ВВИГ, мониторинга нежелательных реакций. Так, 54% опрошенных ложно расценили «off-label» показания как соответствующие указанным в инструкции, 33% не назвали противопоказания к применению, но отмечали, что всегда пользуются инструкцией, чтобы не ошибиться при принятии решения о назначении. Обследование пациента до введения препарата должно включать иммунограмму – по мнению 62% респондентов, креатинин

сыворотки – 16%, обследование не требуется – 33% опрошенных. Также все опрошенные были согласны, что врач должен указать скорость введения препарата ВВИГ. Четверо из 24 опрошенных врачей наблюдали при использовании препаратов ВВИГ нежелательные реакции. Были названы: тошнота и рвота, анафилактический шок, отёк Квинке, ОПП, перегрузка объёмом, резкое повышение артериального давления, другое. Среди возможных нежелательных реакций всеми опрошенными были выбраны лихорадка (54% респондентов), анафилактический шок (42%), снижение артериального давления (33%), головная боль и местные реакции (по 25%), менее 20% респондентов назвали среди возможных осложнений повышение артериального давления, ОПП, синдром острого посттрансфузионного повреждения лёгких, 0% – гемолитическую анемию. По мнению 67% респондентов, пациент во время инфузии должен наблюдаться для выявления признаков анафилаксии, 42% назвали необходимой оценку диуреза. Среди факторов риска нежелательных реакций 60% назвали высокую скорость введения ВВИГ, 25% – первое введение препарата, 21% – обезвоживание у пациента.

Литература

1. Лазанович В.А. Просекова Е.В. Внутривенные иммуноглобулины: механизмы терапевтических эффектов. Медицинская иммунология. 2014. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vnutrivennye-immunoglobuliny-mehanizmy-terapevticheskikh-effektov> (дата обращения: 26.04.2023).
2. Talbot J, Aronson JK. Stephens' Detection and Evaluation of Adverse Drug Reactions: Principles and Practice., Sixth Edition. 2012. - P. 586.
3. Carbone J. Adverse reactions and pathogen safety of intravenous immunoglobulin. *Curr Drug Saf.* 2007;2(1):9-18. DOI:10.2174/157488607779315480

Заключение

Поливалентные ВВИГ регулярно используются в педиатрической практике как по утверждённым показаниям, так и за их пределами. Выбранный для лечения препарат должен иметь разрешение к применению у детей.

Большинство побочных эффектов, связанных с введением ВВИГ, являются лёгкими и преходящими, возникают при первом введении.

В клинической практике применения ВВИГ у педиатрических пациентов существует недооценка рисков не-IgE-опосредованных нежелательных реакций (гемолитической анемии, ОПП, повышения артериального давления, посттрансфузионных реакций).

Так как зачастую невозможно избежать одновременного назначения нефротоксичных препаратов, следует мониторировать функцию почек (диурез, сывороточный креатинин) до и во время лечения.

Точный расчёт индивидуальной скорости инфузии препаратов низкой концентрации и достаточная гидратация, особенно у пациентов с повышенным риском, могут предотвратить почечную недостаточность, гипертензию, тромбоэмболические осложнения и асептический менингит.

4. Kretowska-Grunwald A, Krawczuk-Rybak M, Sawicka-Zukowska M. Intravenous Immunoglobulin-Induced Aseptic Meningitis-A Narrative Review of the Diagnostic Process, Pathogenesis, Preventative Measures and Treatment. *J Clin Med.* 2022 Jun 21;11(13):3571. DOI: 10.3390/jcm11133571.
5. Kubota J., Hamano S.I., Daida A., Hiwatari E., Ikemoto S., Hirata Y., Matsuura R., Hirano D. Predictive factors of first dosage intravenous immunoglobulin-related adverse effects in children. *PLoS ONE.* 2020;15:e0227796. DOI: 10.1371/journal.pone.0227796.

Сведения об авторе

Васильева Марина Анатольевна – старший преподаватель кафедры педиатрии №2. Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет. 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27. E-mail: dr.vasilevamarina@gmail.com.

Поступила 11.05.2023.