

проф. ПРОДЕУС А.П.



Заведующий кафедрой факультетской  
педиатрии,

Российский Государственный Медицинский  
Университет.

Руководитель отделения иммунопатологии и  
ревматологии детей и подростков Федерального  
Научно-Клинического Центра Детской  
Онкологии, Гематологии и Иммунологии  
Россздрава.

Научный руководитель отделения  
иммунопатологии и лаборатории клинической  
микробиологии и иммунологии  
ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского, г.Москвы.

## Эффекты Кратковременного Характера при Применении IVIG

- ◆ Fc зависимые взаимодействия:
  - Блокада FcR на ретикуло-эндотелиальных клетках
  - Изменение функции NK клеток
  - Возможная активация тучных клеток и базофилов
- ◆ F(ab)<sub>2</sub> или V - зависимые взаимодействия:
  - Нейтрализация/удаление суперантигенов
  - Образование Id-anti-Id димеров
- ◆ Fc и F(ab)<sub>2</sub> - зависимые взаимодействия:
  - Изменение структуры и солюбилизация Ics
  - Иммунорегуляторная/сигнальная
- ◆ Усиление катаболизма иммуноглобулинов.

## Эффекты Длительного Характера при Применении IVIG

- ◆ Локализация Ag на иммунокомпетентных клетках.
- ◆ Пассивная нейтрализация аутоантител.
- ◆ Участи в негативной селекции В-клеток.
- ◆ Даунрегуляция В-клеточной функции.
- ◆ Изменение репертуара продукции цитокинов.
- ◆ Снижение активации эндотелиальных клеток.
- ◆ Снижение экспрессии молекул адгезии.

- Являются ли препараты  
IVIG

препаратами первой линии  
и с кем они соревнуются.



**Кто и когда имеет право  
назначать и применять ИВИГ**



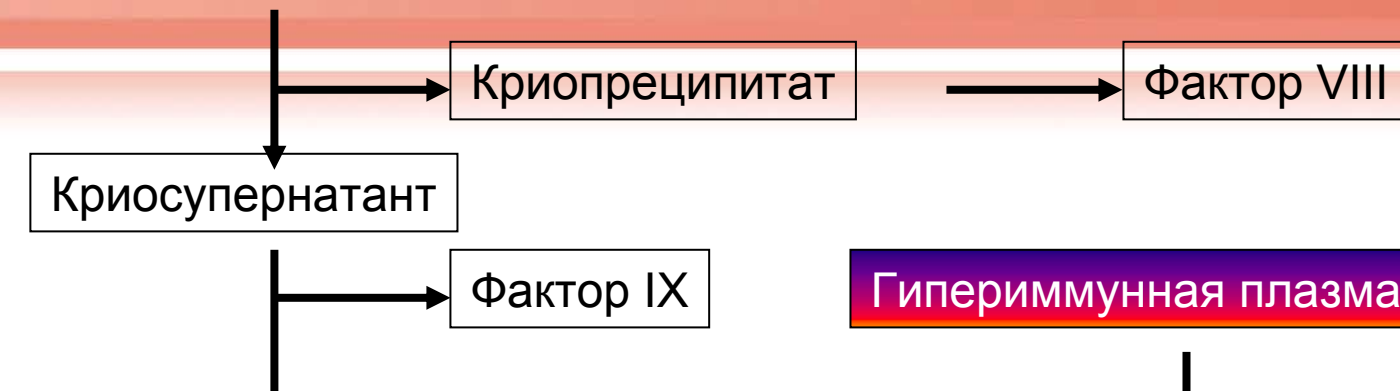
# Назначения

- On-label
- Off-label
- Баланс рисков



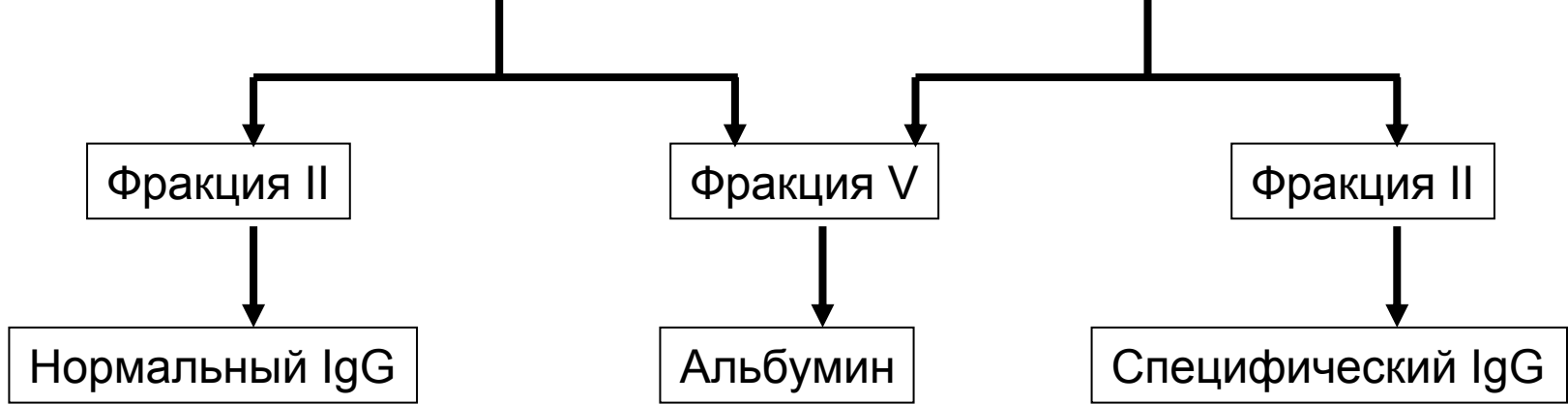


Свежезамороженная плазма



Гипериммунная плазма

# Холодовая Спиртовая Фракцинация







# Основные фирмы производители

- CSL Behring / Talecris
- Baxter
- Octapharma
- Biotest
- Grifols
- LFB
- Kedrion
- BPL
- ....

# Переносимость

- **Переносимость ВВИГ может быть специфичной в отношении конкретного пациента, а также зависеть от заболевания, по поводу которого назначается лечение**
- На переносимость могут также влиять фармакологические параметры ВВИГ:
  - концентрация;
  - осмолярность;
  - содержание натрия;
  - стабилизатор;
  - рН конечной лекарственной формы;
  - титр изоагглютинина;
  - содержание IgA;
  - наличие примесей;

# Растворы ВВИГ не все одинаковы...

- **Препараты ВВИГ существенно различаются по следующим параметрам:**
  - производство;
  - инаktivация вирусов;
  - конечная лекарственная форма;
  - фармакологические параметры;
  - биологические параметры
- **Различия ВВИГ могут влиять на:**
  - переносимость и сопутствующие нежелательные эффекты;
  - эффективность;
  - удобство применения;
  - стоимость лечения различными препаратами ВВИГ
- **Эти различия могут оказывать существенное влияние на клинический исход у отдельных пациентов**
  - *Многие различия между препаратами могут быть обусловлены самим процессом производства*

# Безопасность продуктов ВВИГ с точки зрения возбудителей

- **Различные производственные процессы минимизируют риск передачи инфекционного заболевания с препаратом**
- Поскольку все препараты ВВИГ получают из плазмы человека, они могут содержать возбудители, передающихся с кровью
- Безопасность ВВИГ зависит от многих факторов, в том числе:
  - отбора доноров;
  - скрининга в донорской крови;
  - методов инактивации/удаления вирусов
- Различные международные организации, включая ВОЗ и Комитет по патентованным лекарственным препаратам (CPMP) рекомендовали использовать два различных дополняющих друг друга этапа инактивации и/или удаления вирусов

*Использование большого количества этапов имеет потенциальное преимущество с точки зрения увеличения диапазона вирусной безопасности*

# Производство

- **Производственные этапы различных препаратов ВВИГ могут различаться**
- Этапы процесса производства влияют на биохимический профиль и клинические характеристики конечного продукта ВВИГ, включая:
  - чистоту;
  - переносимость;
  - стабильность;
  - биологическую нативность и функцию молекулы IgG, что в свою очередь влияет на:
    - конкурентное связывание;
    - опсоническую активность;
    - функцию Fc-рецептора;
    - распределение подклассов IgG

Lemm G. *Neurology* 2002; 59(12 Suppl 6):S28-S32.

Ramasamy I, et al. *Vox Sang*, 2000; 78:185-193.

Alyanakian MA, et al. *Vox Sang*, 2003; 84:188-192.

Shields RL, et al. *J Biol Chem* 2001; 276:6591-6604

Martin WL, et al. *Mol Cell* 2001; 7:867-877

# Концентрация ВВИГ

- **Концентрация различных препаратов ВВИГ различается:**
  - конечные концентрации IgG варьируют от 3 до 12% в зависимости от препарата;
  - конечная осмоляльность этих растворов может варьировать от 192 до 1250 мОсм/кг
    - Физиологическая осмоляльность составляет 280–296 мОсм/кг
- **Попытки снизить нагрузку объемом путем концентрирования лиофилизированных продуктов благодаря растворению в меньшем объеме, может увеличить осмоляльность раствора**

*Гиперосмолярные растворы могут приводить к развитию значимых нежелательных явлений – осложнений со стороны почек или тромбозмболических эпизодов*

# Содержание натрия

- **Содержание натрия в различных препаратах ВВИГ варьирует в широких пределах – от следовых количеств до 0,9%**
- Содержание натрия может влиять на осмоляльность вводимого раствора, что в свою очередь влияет:
  - на переносимость;
  - развитие нежелательных явлений, в частности тромбозов
- Содержание натрия имеет особое значение у пациентов со следующими заболеваниями или состояниями:
  - гипертензия;
  - сердечные факторы риска;
  - нарушение функции почек;
  - ограничения диеты с низким содержанием соли.

*Следует соблюдать осторожность при разведении лиофилизированных препаратов в более высоких концентрациях в попытке уменьшить нагрузку объемом, поскольку это может увеличить концентрацию соли и осмоляльность до недопустимого уровня*



# Стабилизаторы

- **Сохранение IgG в нативной форме представляет собой важную проблему для всех производителей**
- Стабилизаторы добавляют к большинству препаратов ВВИГ во избежание образования агрегатов IgG.
- В качестве распространенных стабилизаторов выступают:
  - сахара – например, сахароза, глюкоза, мальтоза или d-сорбитол;
  - аминокислоты – например, глицин и пролин.
- Хотя эти стабилизаторы эффективно ингибируют агрегацию IgG, каждый из них может иметь определенные клинические недостатки
  - Концентрация сахара влияет на осмоляльность раствора

*Основной проблемой, связанной с содержанием сахара, является развитие значимых нежелательных явлений, в частности острой почечной недостаточности*

- **Сахароза**

- У пациентов, получавших растворы ВВИГ, содержащие сахарозу, отмечена непропорционально высокая доля нарушения функции почек и случаев острой почечной недостаточности

- **Сорбитол**

- Препараты ВВИГ, содержащие стабилизатор сорбитол, не следует использовать у пациентов с сахарным диабетом и непереносимостью фруктозы, поскольку фруктоза является одним из метаболитов сорбитола

- **Глицин**

- Применение препаратов ВВИГ, содержащих стабилизатор глицин, сопровождалось развитием легких вазомоторных реакций, включая тошноту, рвоту, потливость, мышечные спазмы, боль, головную боль, одышку и лихорадку

- **Пролин**

- Противопоказан у пациентов с гиперпролинемией

- **Мальтоза**

- Определенные системы мониторинга уровня глюкозы крови ошибочно интерпретируют мальтозу, икодекстрин, галактозу и ксилозу в качестве глюкозы, а потому могут давать ложные показатели повышенного содержания глюкозы

# pH

- **Препараты ВВИГ имеют показатели pH, варьирующие от 4,0 до 7,2**
  - Оптимальный уровень pH для профилактики агрегации ВВИГ составляет от 4,0 до 4,5
  - В большинстве препаратов ВВИГ конечный уровень pH близок к нейтральному (pH 6,0–7,5) для снижения вероятности реакций в месте инъекции
    - Лекарственные формы ВВИГ с физиологическим pH требуют наличия стабилизаторов для обеспечения стабильности IgG
    - Руководства INS не рекомендуют использовать растворы с уровнем pH < 5 или > 9 при введении через короткие периферические катетеры
- Нагрузка кислотой после введения препаратов с низким уровнем pH (<5,0) обычно быстро нейтрализуется после инфузии бикарбоната/ белковой буферной системы крови, однако:
  - Низкий показатель pH сопровождается развитием флебитов;
  - новорожденные и пациенты с нарушением функции почек не могут переносить нагрузку кислыми растворами/ продуктами с низким pH

Nydegger UE, et al. *Drug Safety*, 1999; 3:171-185.

Martin TD. *Clin Neurophysiol*, 1999; Suppl 50:514-520.

Intravenous Nurses Society. Intravenous nursing standards of practice. *Journal of Intravenous Nursing* 2006.

Maki D, et al. *Annals of Internal Medicine*, Vol. 114, No. 10, 15 May 1991.

Shah S. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2005; 62(SUPPL. 3):S3-S4.

Lemm G. *Neurology* 2002; 59(12 Suppl 6):S28-S32.

# Изогемагглютинины

- **Препараты ВВИГ содержат низкие титры антител групп крови анти-А, анти-В, анти-С, анти-Д и анти-Е**
- Препараты могут существенно различаться по содержанию анти-А/анти-В изоагглютининов.
  - При пассивном поступлении эти антитела могут временно определяться при помощи прямого и непрямого антиглобулинового теста после лечения
  - Врачи должны быть осведомлены о содержании изоагглютининов в назначаемых препаратах
- Введение ВВИГ с высокими титрами изоагглютининов сопровождалось развитием:
  - сывороточной болезни;
  - ДВС-синдрома;
  - гемолитической анемии

# Содержание IgA

- **Препараты ВВИГ различаются по содержанию IgA**
  - Доступные в настоящее время препараты ВВИГ содержат IgA в количестве от <2,2 до 720 мкг/мл (концентрация около 2%)
- Случаи анафилактических реакций при использовании ВВИГ (хотя и редкие) сопровождались образованием антител к IgA (особенно типа IgE) у пациентов с селективным дефицитом IgA
  - Согласноительная конференция НИЗ не рекомендовала проведение скрининга на наличие антител к IgA у пациентов, получающих ВВИГ
- **Во вкладышах к препарату всех производителей ВВИГ селективный дефицит IgA указана в качестве противопоказания к применению препарата**

Seigel J. *Pharmacy Practice News*, 2008.

Lemm G. *Neurology* 2002; 59(12 Suppl 6):S28-S32.

Vyas GN, et al. *Lancet*, 1971; 2:312-4.

Schmidt AP, et al. *N Engl J Med*, 1969; 280:188-192.

Wells JV, et al. *Clin Immunol Immunopathol*, 1971; 8:265-271.

Cunningham-Rundles C, et al. *J Clin Immunol*, 1993, 13; 4:272-8.

# Сравнение жидкого и лиофилизированного препаратов ВВИГ

- **Производственный процесс определяет получение конечного продукта ВВИГ в жидкой или лиофилизированной форме**
- Лيوфилизированные продукты должны разводиться опытным персоналом в надлежащих асептических условиях для обеспечения правильного приготовления и во избежание риска бактериального загрязнения
- Недостатки, связанные с разведением лиофилизированных растворов включают:
  - затраты времени;
  - трудоемкость;
  - увеличение предела ошибки

Lemm G. *Neurology* 2002; 59(12 Suppl 6):S28-S32.

McMaster Transfusion Research Program. August 27,2004. Final Report

Backhouse CM, et al. *J Pharm Pharmacol*, 1987; 39(4):241-5.

Turco S, et al. *Parenteral Drug Administration: 2nd Ed.*, Marcel Dekker, New York, 1991.

Puntis JW, et al. *Archive of Disease in Childhood*, 1992; 67:1475-1477.

# Хранение и стабильность

- **Препараты ВВИГ характеризуются различной стабильностью и возможностью хранения при комнатной температуре**
- Срок хранения лицензированных в настоящее время препаратов ВВИГ варьирует от 6 до 36 месяцев.
- Продукты ВВИГ, которые можно хранить при комнатной температуре, имеют ряд практических и материально-технических преимуществ над препаратами, которые должны храниться в холодильнике, в том числе:
  - отсутствие потребности в дорогостоящем холодильном оборудовании для хранения;
  - уменьшение количества отходов в результате дорогостоящей порчи продукта (в связи с отключением электроэнергии или иными механическими дефектами холодильников, включая заморозку);
  - продукты для хранения при комнатной температуре не требуют дополнительного времени на согревание до комнатной температуры перед инфузией

*Препараты с истекшим сроком годности нельзя использовать для лечения пациентов*

# Характеристики препарата Октагам®

Источник получения – безопасные источники плазмы

Вирусная безопасность- три этапа очистки от вирусов

Функция Fc фрагмента – физиологическая, обычно 96,7%

Содержание IgG высокое:  $\geq 95\%$

Содержание мономеров и димеров – высокое, обычно 99,6%

Содержание полимеров - низкое

Распределение подклассов IgG - физиологическое

(IgG1 60%; IgG2 32%; IgG3 7% ;IgG4 1%)

IgA -  $\leq 0,2$  мг/мл

Изоагглютинины – очень низкое содержание

Стабилизаторы - мальтоза (не содержит сахарозу, фруктозу, глюкозу, глицин)

pH = 5,1 – 6,0

Осмоляльность – физиологическая;  $\geq 240$  мосмоль/кг

Максимальная скорость инфузии – 3 мл/мин

Условия хранения - при t от 2°C до 25°C

Лекарственная форма – раствор готовый к употреблению; 4 формы фасовки

Показания к применению – широкий спектр заболеваний

Клинические данные – подтвержденная клиническая эффективность и безопасность



# www.ipopi.org

http://www.ipopi.org/documents/global-immunoglobulin-list/Ig%20Global%20list%20070828.htm - Microsoft Internet Explorer provide

http://www.ipopi.org/documents/global-immunoglobulin-list/Ig%20Global%20list%20070828.htm

File Edit View Favorites Tools Help  
 Google Los geht's! Lesezeichen 25 blockiert Rechtschreibprüfung Übersetzen Senden an Einstellungen

http://www.ipopi.org/documents/global-immunoglobuli...

Last update : 070513	<b>Baxter</b>	<b>Baxter</b>	<b>Baxter</b>	<b>Baxter</b>	<b>Biotest</b> <small>From Nature for Life</small>	<b>CSL Behring</b> <small>Medicines for Life™</small>	<b>CSL Behring</b> <small>Medicines for Life™</small>	<b>CSL B</b> <small>Medicines for Life™</small>
<b>Company</b>	Baxter	Baxter	Baxter	Baxter	Biotest Pharma GmbH	CSL-Behring	CSL-Behring	CSL-B
<b>Name of product</b>	KIOVIG	SUBCUVIA	Gammagard S/D	Endobulin S/D	Intratect®	Sandoglobulin (Iyo)	Sandoglobulin Liquid	Viv
<b>Available for Hospital therapy</b>	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Registered	Registered	Reg
<b>Available for Home therapy</b>	May vary in different countries due to different licensing situations.	Yes	May vary in different countries due to different licensing situations.	May vary in different countries due to different licensing situations.	No	-		
<b>IVIg, SCIG or IMiG</b>	IVIg	SCIG	IVIg	IVIg	IVIg	IVIg	IVIg	S
<b>Patient's age</b>	All ages	Adults and juveniles at the age of ≥ 12 years	All ages	All ages	All ages	Adults and children	Adults and children	Adults a
<b>Presentation</b>	Liquid	Liquid	Lyophilised Powder	Lyophilised Powder	ready-to-use solution	Lyophilisat	Liquid	L
<b>Concentration %</b>	10%	16%	5% or 10%	5%	5% solution	3%, 6%, 9%, 12%	12%	
<b>Content of IgG</b>	≥ 98%	≥ 90%	≥ 90%	≥ 95%	≥ 95%	≥ 96%	Typical value of γ-Globulins : 99.4%	IgG monor 97-97%
<b>IgG1</b>	56.9%	45-75%	63%	50-80%	57%	60.7%	64.5%	
<b>IgG2</b>	26.6%	20-45%	21.80%	20-50%	37%	31.9%	32.4%	
<b>IgG3</b>	3.4%	3-10%	5.40%	< 0.5%	3%	3.8%	2.3%	
<b>IgG4</b>	1.7%	2-8%	0.20%	1-3%	3%	3.6%	0.8%	
<b>Content of IgA</b>	≤ 0.14 mg/ml	≤ 4.8 mg/ml	≤ 3 µg/ml	≤ 0.05 mg/ml	max. 2 mg/ml	1.2g/L (typical value)	Max. 0.1g/L (usually ~0.015g/L)	max
<b>Glucose, Maltose,...</b>	Glycine	Glycine	Glucose	ENDOBUlin S/D contains 1 gram of glucose per gram of immunoglobulin G.	glycine	Sucrose	Proline, Isoleucine, Nicotinamide	G
<b>Average dosage for PID</b>	The dosage regimen should achieve a trough level of 4-6 g/l. The dose and dosage regimen may need to be individualised depending on pharmacokinetic and clinical response (Also see European core SPC).	The dosage should be adjusted to maintain an approximate level of at least 4-6 g/l of circulating IgG. • The dose and dosage regimen may need to be individualised depending on pharmacokinetic and clinical response	The dosage regimen should achieve a trough level of 4-6 g/l. The dose and dosage regimen may need to be individualised depending on pharmacokinetic and clinical response (Also see European core SPC).	The dosage regimen should achieve a trough level of 4-6 g/l. • The dose and dosage regimen may need to be individualised depending on pharmacokinetic and clinical response (Also see European core SPC).	The dosage regimen should achieve a trough level of 4-6 g/l. • The dose and dosage regimen may need to be individualised depending on pharmacokinetic and clinical response (Also see European core SPC).	0.2-0.8g/kg bodyweight	0.2-0.8g/kg bodyweight	0.2-0.8g/k
<b>Max. Speed of infusion</b>	Human normal immunoglobulin should be infused at an initial rate of 0.5 ml/kg BW/hr for 30 minutes. If well	It is recommended to use an initial administration speed of 10 ml/h/pump. The infusion speed can be	Gammagard S/D should be infused at an initial rate of 0.5 ml/kg BW/hour. If well tolerated, the rate of	During the first 30 minutes, Endobulin S/D is administered at an initial rate of 0.5 ml/kg BW/hour. If well	Intratect should be infused intravenously at an initial rate of not more than 1.4 ml/kg/hour for 30 minutes. If well tolerated,	About 2.5ml/min	≤ 1ml/kg/h (≤ 2 mg IgG/kg/min) • Results from a recent US study in PID show that if well tolerated the rate can be	About

← > > Bulgaria Canada Chile Columbia Costa Rica Croatia Cyprus Czech Republic Denmark Dominican Republic Ecuador Egypt El Salvador Estonia Finland France Georgia Germany Greece Guatemala Honduras Hong

Internet 100%

Start In-box - Microsoft Outlook Microsoft PowerPoint - [B... http://www.ipopi.org... 15:39

# ПЕНТАГЛОБИН

принципиальные отличия от остальных IVIG

- ◆ Наличие в составе Пентаглобина не только IgG, но и IgA и IgM

IgM	IgA	IgG	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
12%	12%	76%	62.2%	25.8%	4.0%	7.6%

- ◆ Позитивные эффекты связанные с присутствием IgM и IgA
- ◆ Негативные эффекты связанные с присутствием IgM и IgA

# ЦИТОТЕКТ

гипериммунный анти-CMV IVIG

Распределение иммуноглобулинов в препарате  
ЦИТОТЕКТ

IgA	IgG	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
5%	95%	62%	34%	0.5%	3.5%

Показания к применению:

- Профилактика ЦМВ инфекции у пациентов с иммуносупрессией.
- Терапия острой ЦМВ инфекции.

# Содержание субклассов IgG и концентрация IgA в препаратах IVIG

IVIG	IgA	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Биавен	0,1	Сходно с нормальной плазмой			
Вигам	< 0,1	56	38	5,5	0,5
Интраглобин Ф	0,1	59,6	36,6	0,4	3,4
Октагам	< 0,1	63	23.2	6.3	4.2
Сандоглобулин	0,7-0,9	51	38,0	7,0	3,0
Плазма		60	29,4	6,5	4,1

IVIГ препарат	Способ обработки	Агрегаты	Димеры	Мономеры	Фрагменты
	Ионообменный + солвент/детергент	0,4	3,0	95,0	Н.О.
	РН 4,25	0,1	5,5	93,2	1,3
	РН 4/пепсин	Н.О.	5,9	94,1	Н.О.
	PEG/ пастеризация	0,8	8,9	90,2	Н.О.
	PEG/ ионообменный	0,5	10,8	81,5	Н.О.



**БЛАГОДАРЮ ЗА  
ВНИМАНИЕ**

ОТДЕЛЕНИЕ ИММУНОЛОГИИ И  
АЛЛЕРГОЛОГИИ

**З В О Н И Т Е!!!!!!!**

+ 7(499)259-0151

+ 7(499)259-0140

+ 7(499)259-9490

**и пишите!!!!**

prodeus@mail.ru