



ПЕДИАТРИЯ
СЕГОДНЯ | СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА
ДЛЯ ПЕДИАТРОВ

Иммуноглобулины для подкожного введения — новая эра иммуномодулирующей терапии

А.Ю. ЩЕРБИНА

№ 6 (25)
2022

Иммуноглобулины для подкожного введения — новая эра иммуномодулирующей терапии

Препараты человеческого иммуноглобулина (ИГ) применяются в медицинской практике с 1950-х. Первое их использование [1, 2] закономерно связано с лечением пациентов с первичными иммунодефицитами (ПИД) — большой группой заболеваний, в основе которых лежат генетически обусловленные дефекты иммунитета [3], в частности количественного или качественного антителообразования.



Анна
Юрьевна
ЩЕРБИНА

Д.м.н., профессор РАН, заместитель директора
Института гематологии, иммунологии
и клеточных технологий ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России,
Москва

ШИРОКИЙ СПЕКТР

При большинстве ПИД имеются показания к заместительной терапии с применением ИГ. Дальнейшее развитие идея заместительной терапии приобрела в применении ИГ при вторичных иммунодефицитах, например при иммуносупрессивной терапии злокачественных новообразований (ЗНО), у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, а также при ВИЧ-инфекции [4–6].

Спектр вторичных ИДС, нуждающихся в заместительной терапии ВВИГ, все больше расширяется. Например, использование моноклональных антител к CD20 (ритуксимаб) в лечении опухолей и аутоиммунных заболеваний приводит к гибели В-лимфоцитов и временной агаммаглобулинемии.

Параллельно продолжает пополняться список иммуноопосредованных и воспалительных заболеваний, при которых высокодозовое введение ИГ выполняется с иммуномодулирующей целью [7]. Публикации результатов клинических исследований и отдельных наблюдений говорят о том, что эти препараты стали незаменимой терапевтической модальностью при большом списке патологий, особенно в педиатрии, где безопасность препаратов ИГ была многократно доказана [8].

ДОЛГИЙ ПУТЬ

За длительную историю своего существования препараты ИГ прошли путь от внутримышечных до внутривенных (ВВИГ) и подкожных [9]. Препараты ИГ для подкожного введения (ПКИГ) имеют ряд преимуществ перед ВВИГ. Очевидно, что препараты ВВИГ требуют венозного доступа, который бывает нередко затруднителен даже у взрослых, и почти всегда — у детей младшего возраста. По мере совершенствования технологий обработки плазмы появилась возможность создания концентрированных и безопасных препаратов ВВИГ, обеспечивающих введение больших объемов антител класса IgG с небольшим числом побочных эффектов. Тем не менее у когорты пациентов, получающих ВВИГ, отмечаются системные реакции в виде повышения температуры, озноба, головной боли, боли в животе, рвоты и т.д. [10]. С 1990-х годов проведено множество клинических исследований с использованием подкожного пути введения иммуноглобулина, которые показали низкий уровень системных реакций [11]. Так, одно из недавних исследований препарата Кьютаквиг (16,5 %) показало отсутствие значимых реакций, а число легких нежелательных явлений (НЯ) составило лишь 12 % [12]. Частично такая низкая частота НЯ объясняется тем, что в цикле очистки ПКИГ, представляющих собой препараты последнего поколения, используют наиболее современные технологии [13].

Другим фактором безопасности ПКИГ является их фармакокинетика. При внутривенном введении пиковая концентрация IgG достигается через 15 минут после окончания инфузии, а при подкожном — только через 4–6 дней [14]. Показано, что выраженность системных реакций на введение ИГ коррелирует с уровнем пиковой концентрации IgG [14]. При внутривенном введении концентрация IgG в сыворотке крови в течение месяца может колебаться в значительных пределах: от высокой пиковой сразу после введения до относительно низкого

ШКОЛА ИММУНОЛОГА

претрансфузионного уровня. При подкожной инъекции колебания уровня IgG составляют лишь 1 г/л, что является более физиологичным [15]. Таким образом, меньший разброс концентраций сывороточного иммуноглобулина объясняет не только меньшую частоту системных реакций при подкожном введении, но и меньшую инфекционную заболеваемость при применении ПКИГ при ПИД [16].

ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ОПЫТ

Очевидно и еще одно преимущество данных препаратов — снижение медицинских затрат на осуществление заместительной терапии в связи с тем, что подкожное введение может производиться на дому самими пациентами. Исследования, оценивавшие удовлетворенность заместительной терапией и качество жизни пациентов, также показали преимущества подкожных инъекций за счет возможности более гибкого планирования лечения и введения препарата на дому [16]. Одно из таких исследований инициировано Национальной ассоциацией экспертов в области первичных иммунодефицитов (НАЭПИД) в РФ и охватывает сотни педиатрических и взрослых пациентов, которые начали получать препарат Кьютаквиг в 2022 году.

Результаты этого исследования обеспечат нас российскими данными о качестве жизни больных при данном пути введения ИГ. Первые результаты данного проекта уже известны, они касаются безопасности домашнего введения ПКИГ. Несмотря на обширный зарубежный опыт, у скептиков возникали сомнения в способности родителей или пациентов производить введение ПКИГ в асептических условиях. Указывали также на риск возникновения НЯ и невозможности оказать пациенту быструю помощь и т.д. Тем не менее российский опыт подтверждает отсутствие значимых реакций на подкожное введение ИГ [17], а проводимые по инициативе НАЭПИД школы введения ПКИГ обеспечивают адекватное обучение пациентов и родителей [18].

Еще одним положительным аспектом российского исследования является опыт со способом введения ПКИГ. Исторически после появления первых ПКИГ в медицинской практике их вводили с помощью электрических или механических помп, требовавших определенных узкопрофильных расходных материалов (шприцы, удлинители, иглы). Использование помп усложняет и удорожает терапию с использованием ПКИГ, а также затрудняет их применение в странах, где помпы не зарегистрированы для медицинского использования (как, например, в России).

В связи с этими аспектами в мире был апробирован и отлично зарекомендовал себя способ введения ПКИГ rapid push (дословно — «быстрый толчок»), когда ПКИГ вводится вручную без применения помп пациентом и (или) его родственниками [19, 20]. Недостаток этого метода состоит в необходимости более частого введения препарата, обусловленной ограничением разового объема. Как правило, в одну точку удается ввести (по переносимости) до 20 мл

Иммуноглобулины для подкожного введения — перспективная группа препаратов для иммунозаместительной и иммуномодулирующей терапии с медико-социальными и экономическими преимуществами



Рисунок. Самостоятельное ведение ПКИГ подростком с первичным иммунодефицитом методом rapid push

у маленьких детей и 30–40 мл у подростков и взрослых [21]. Таким образом, при использовании метода rapid push можно вводить препарат 2–3 раза в неделю и более в зависимости от дозы и веса пациента. Однако использование этого метода позволяет сократить время, затраченное на одно введение, в среднем до 9 минут (по сравнению с 49 минутами при использовании помпы) [22].

Показано, что применение метода rapid push не только не уменьшает эффективность заместительной терапии, но и приводит к формированию более высоких уровней IgG, чем при использовании помпы [21], а также является предпочтительным, по мнению многих пациентов. Так, 72 % из них при использовании ПКИГ предпочли метод rapid push

использованию помпы [19, 23]. По данным проведенных исследований, использование метода rapid push привело к еще более выгодным фармакоэкономическим характеристикам по сравнению с применением помпы для введения ПКИГ и использованием ВВИГ [24]. Соответствующие российские данные будут получены только по завершении проводимого исследования, однако уже сейчас можно констатировать, что большинство пациентов или их родителей с успехом освоили домашнее введение ПКИГ методом rapid push (см. рис.).

Интересно, что параллельно с расширением показаний к применению ВВИГ сегодня расширяются показания

к применения подкожных иммуноглобулинов. Опубликованы исследования эффективности и безопасности подкожного иммуноглобулина в терапии вторичных иммунодефицитов, демиелинизирующих заболеваний, миодистрофии, иммунной тромбоцитопении и другой аутоиммунной патологии [25–28].

Таким образом, ПКИГ являются перспективной группой препаратов для иммунозаместительной и иммуномодулирующей терапии. А перспектива их внедрения в широкую медицинскую практику несет медицинские, социальные и экономические преимущества. 

Список литературы

1. Bruton O.C. Agammaglobulinemia. *Pediatrics*. 1952; 9: 722–728.
2. Berger M. A history of immunoglobulin therapy, from the Harvard crash program to monoclonal antibodies. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2002; 2: 368–378.
3. Кузьменко Н.Б., Щербина А.Ю. Классификация первичных иммунодефицитов как отражение современных представлений об их патогенезе и терапевтических подходах. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2017; 4 (3): 51–57.
4. Olopoenia L., Young M., White D. et al. Intravenous immunoglobulin in symptomatic and asymptomatic children with perinatal HIV infection. *J Natl Med Assoc*. 1997; 89: 543–7.
5. Molica S., Musto P., Chiurazzi F. et al. Prophylaxis against infections with low-dose intravenous immunoglobulins (IVIg) in chronic lymphocytic leukemia. Results of a crossover study. *Haematologica*. 1996; 81: 121–6.
6. Sullivan K.M., Kopecky K.J., Jocom J. et al. Immunomodulatory and antimicrobial efficacy of intravenous immunoglobulin in bone marrow transplantation. *N Engl J Med*. 1990; 323: 705–12.
7. Щербина А., Косачева Т., Румянцев А. Внутривенный иммуноглобулин в педиатрической практике. *Вопросы современной педиатрии*. 2010; 9 (4): 114–118.
8. 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.
9. Ochs H.D., Hitzig W.H. History of primary immunodeficiency diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012; 12: 577–87.
10. Pierce C.R., Jain N. Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin. *Transfus Med Rev*. 2003; 17: 241–254.
11. Skoda-Smith S., Torgerson T.R., Ochs H.D. Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in the treatment of patients with primary immunodeficiency disease. *Ther Clin Risk Manag*. 2010; 6: 1–10.
12. Latysheva E., Rodina Y., Sizyakina L., Totolian A., Tuzankina I. Efficacy and safety of octanorm (Cutaquig®) in adults with primary immunodeficiencies with predominant antibody deficiency: a prospective, open-label study. *Immunotherapy*. 2020; 12 (5): 299–309.
13. Gelbmann N., et al., Octanorm (Cutaquig®), a new immunoglobulin (human) subcutaneous 16.5 % solution for injection (165 mg/mL) — biochemical characterization, pathogen safety, and stability. *Biologicals*, 2019; 60: 60–67.
14. Bonilla F.A. Pharmacokinetics of immunoglobulin administered via intravenous or subcutaneous routes. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2008; 28: 803–819.
15. Gardulf A., Nicolay U., Math D.I., et al. Children and adults with primary antibody deficiencies gain quality of life by subcutaneous IgG infusions at home. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 114: 936–942.
16. Abolhassani H., Sadaghiani M.S., Aghamohammadi A., Ochs H.D., Rezaei N. Home-based subcutaneous immunoglobulin versus hospital-based intravenous immunoglobulin in treatment of primary antibody deficiencies: systematic review and metanalysis. *Clin Immunol*. 2016; 166–167: 103–4.
17. Ballou M., Wasserman R.L., Jolles S., Chapel H., Berger M., Misbah S.A. Assessment of Local Adverse Reactions to Subcutaneous Immunoglobulin (SCIG) in Clinical Trials. *J Clin Immunol*. 2017; 37 (6): 517–518.
18. <https://www.youtube.com/watch?v=vxZlIpefWxo>
19. Shapiro R. Subcutaneous immunoglobulin therapy by rapid push is preferred to infusion by pump: A retrospective analysis. *J Clin Immunol*. 2010; 30 (2): 301–7.
20. Shapiro R.S. Subcutaneous immunoglobulin: rapid push vs. infusion pump in pediatrics. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013; 24 (1): 49–53.
21. Martin A., Lavoie L., Goetghebeur M., Schellenberg R. Economic benefits of subcutaneous rapid push versus intravenous immunoglobulin infusion therapy in adult patients with primary immune deficiency. *Transfus Med*. 2013 Feb; 23 (1): 55–60.
22. Dams E.T.M., van der Meer J.W.M. Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies. *Lancet*. 1995; 345: 864.
23. Ochs H.D., Gupta S., Kiessling P., et al. Safety and efficacy of self-administered subcutaneous immunoglobulin in patients with primary immunodeficiency disease. *J Clin Immunol*. 2006; 26: 265–273.

ШКОЛА ИММУНОЛОГА

24. Shapiro R. Subcutaneous immunoglobulin therapy by rapid push is preferred to infusion by pump: A retrospective analysis. *J Clin Immunol.* 2010; 30 (2): 301–7.
25. Compagno N., Cinetto F., Semenzato G., & Agostini C. (2014). Subcutaneous immunoglobulin in lymphoproliferative disorders and rituximab-related secondary hypogammaglobulinemia: a single-center experience in 61 patients. *Haematologica*, 99 (6), 1101–1106.
26. Schaik I.N., Bril V., van Geloven N., Hartung H.P., Lewis R.A., Sobue G., Lawo J.P., Praus M., Mielke O., Durn B.L., Cornblath D.R., Merkies I.S.J.; PATH study group. Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (PATH): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2018; 17 (1): 35–46.
27. Beecher G., Anderson D., Siddiqi Z.A. Subcutaneous immunoglobulin in myasthenia gravis exacerbation: A prospective, open-label trial. *Neurology.* 2017; 89 (11): 1135–1141.
28. Yamazaki-Nakashimada M.A., Saez-de-Ocariz M., Maldonado-Colin G., Garcia-Romero M.T. Subcutaneous immunoglobulin for the treatment of deep morphea in a child. *Clin Exp Dermatol.* 2017. Doi: 10.1111/ced.13352.

Авторские права на настоящие материалы принадлежат ООО «Издательский дом «АБВ-пресс». Перепечатка материалов и использование их в любой форме возможны только с письменного разрешения ООО «Издательский дом «АБВ-пресс». Несмотря на то, что содержание данного репринта было тщательно проверено, ни издатели, ни их партнеры не несут какой-либо ответственности или обязательств за актуальность предоставленной информации, за любые ошибки, пропуски или опечатки в оригинальном тексте или переводе, как и за любые вызванные этим последствия. Перед тем как предписывать препарат, следует ознакомиться с действующими инструкциями по применению.

