

ИММУНОГЛОБУЛИН ЧЕЛОВЕКА НОРМАЛЬНЫЙ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

В. Иванов, доктор медицинских наук, профессор,
В. Мосягин, доктор медицинских наук, профессор,
М. Вдовиченко, кандидат биологических наук,
Э. Кудашева, кандидат медицинских наук,
В. Бондарев, доктор медицинских наук, профессор,
И. Борисевич, доктор медицинских наук, профессор
 Научный центр экспертизы средств медицинского применения
 Минздрава России, Москва
E-mail: ivanov@exrmed.ru

Представлены исторические и современные аспекты применения препаратов иммуноглобулина человека нормального, требования к объему доклинических и клинических исследований, анализ содержания инструкций по его применению, документов регуляторных органов по обращению данных препаратов.

Ключевые слова: иммуноглобулин человека нормальный, качество, эффективность, безопасность, экспертная оценка.

Иммуноглобулины (Ig) человека представляют собой иммунологически активную белковую фракцию сыворотки или плазмы крови человека, содержащую антитела против различных возбудителей бактериальных и вирусных инфекций и (или) их токсинов. В состав Ig человека входит не менее 95% Ig класса G (IgG) [1].

В 40-х годах прошлого века группой исследователей во главе с Н. Gold и J. Cohn был разработан метод фракционирования плазмы и исследованы свойства каждой из фракций. Как выяснилось, белковая фракция, названная гамма (γ)-глобулином, состоит из большого количества антител против возбудителей различных болезней: кори, скарлатины, эпидемического паротита, коклюша, краснухи, ветряной оспы, диареи новорожденных, полиомиелита, сывороточного гепатита, инфекционного гепатита, гриппа. Но по результатам исследований этот препарат показал высокую эффективность только для профилактики кори и инфекционного гепатита [2].

До появления методов глубокой очистки Ig применялись почти всегда внутримышечно — такой способ введения был менее болезненным, чем подкожное введение, хотя и вызывал различные побочные явления, объединенные под общим названием «сывороточная болезнь» (боли в суставах, лихорадка, увеличение лимфатических узлов и эритема) [3]. Менее токсичное подкожное введение практиковалось реже, так как этот способ введения препарата Ig нормального был ограничен по объему (как правило, не более 5 мл за 1 инъекцию), что не позволяло использовать его в качестве средства для иммунозаместительной терапии [4].

В середине XX века γ -глобулин активно применяли в терапии и профилактике многих болезней. Прежде всего это была заместительная терапия пациентов с полным или ча-

стичным дефицитом γ -глобулинов в сыворотке (агаммаглобулинемия) в комбинации с терапией антибиотиками. Кроме этого, пока вакцинация не стала всеобщей, γ -глобулин повсеместно использовали для профилактики распространенных вирусных болезней — кори, полиомиелита, инфекционного гепатита, краснухи, ветряной оспы [5].

Применение иммуноглобулина человека нормально (IgЧН) для внутривенного введения было начато после решения технологической задачи — разработки методики обработки γ -глобулина, предотвращающей образование агрегатов глобулинов. В 1981 г. в США был впервые зарегистрирован препарат IgЧН для внутривенного введения, которое в отличие от внутримышечного, обеспечивало необходимую концентрацию Ig, предотвращающую возникновение рекуррентных заболеваний у пациентов с ослабленным иммунитетом [6].

В 1982 г. Международный союз иммунологических обществ и эксперты ВОЗ подчеркнули, что неуместно использовать IgЧН для профилактики инфекций у недоношенных детей или в период физиологической гипогаммаглобулинемии, а также для лечения недоедания (нарушения питания). В тексте меморандума определено противопоказание для применения IgЧН: дефицит Ig класса A (IgA), так как терапия Ig может вызвать индукцию антител против IgA и таким образом — нежелательную реакцию [7].

В рекомендациях ВОЗ (2007) впервые обсуждалось применение Ig в виде подкожных инфузий [8]. Эксперты рекомендовали применение подкожных инфузий IgЧН при лечении первичного иммунодефицита. Таким образом, появился 3-й путь введения Ig, дающий, как показали результаты клинических испытаний, долговременный эффект, легко переносимый и самый удобный для пациентов.

В настоящее время Ig человека изготавливаются из пула плазмы крови, полученной не менее чем от 1000 здоровых доноров, методами с доказанной эффективностью выделения иммуноглобулиновой фракции и обеспечения вирусной и специфической безопасности. Основным технологическим процессом для изготовления лечебных белков плазмы является спиртовое фракционирование по Кону и его модификации; используются дополнительно или самостоятельно разделение белков плазмы полиэтиленгликолем, каприлатом натрия или каприловой кислотой, а также различные виды хроматографии и нанофильтрации. Для гарантии вирусной безопасности применяют дополнительные стадии инактивации вирусов: пастеризацию, обработку сольвент-детергентом, β -пропиолактоном, гидролитическими ферментами, инкубацию при низком значении pH, что позволяет эффективно удалять вирусы из плазмы и препаратов крови, в том числе вирус гепатита A и парвовирус B19. Система обеспечения качества на предприятиях должна гарантировать, что все критические процессы контролируются, чтобы обеспечивать соответствие конечного продукта разработанным показателям качества [9].

За последние 20 лет объем препаратов IgЧН во всем мире вырос в 3 раза. В настоящее время крупнейшими их потребителями являются Северная Америка и Европа (около 73% мирового применения препаратов IgЧН). Как отмечали участники Европейского конгресса иммунологов (Германия, 2014), потребность в IgЧН будет расти и дальше по мере появления новых показаний [10]. Уже сейчас применение IgЧН при неврологических показаниях составляет 42%, первичном иммунодефиците — 33%, гематоонкологии — 18% мирового потребления [11].

В Российской Федерации зарегистрировано 25 препаратов IgЧН: 14 – для внутривенного введения (из них 9 зарубежного производства), 8 – для внутримышечного введения, 3 – для энтерального применения. Препараты IgЧН для подкожного введения в Российской Федерации не зарегистрированы [12]. Препараты IgЧН для энтерального применения содержат IgG, IgM, IgA и предназначены для лечения вирусных и бактериальных кишечных инфекций у взрослых и детей. Препараты IgЧН включены в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств для медицинского применения.

Приблизительно в 33% случаев препараты IgЧН применяются не по показаниям (off-label) при более чем 50 заболеваниях [13]. Приближаются к завершению многочисленные клинические испытания, большинство результатов которых, по всей вероятности, станут основанием для расширения показаний к применению IgЧН и будут одобрены соответствующими регуляторными органами Европейского союза. Речь идет о применении IgЧН в лечении дерматомиозитов/полимиозитов, хронического идиопатического и комплексного регионального болевого синдрома, тяжелой диабетической полинейропатии, глиобластомы, нейробластомы, аутоиммунной вегетативной ганглиопатии, педиатрических аутоиммунных нейропсихиатрических нарушений, ассоциированных со стрептококковой инфекцией, ВИЧ-ассоциированной миелопатии, анемии, вызванной парвовирусом В19 и (или) кардиомиопатией, спинально-церебеллярной атаксии типа 3, острого ишемического инсульта, миастении гравис, синдрома Ламберт–Итона, токсического эпидермального некролиза (Синдром Лайелла), системной красной волчанки и волчаночного нефрита, идиопатической острой и рефрактерной солнечной крапивницы, септического шока, у беременных женщин с первичной цитомегаловирусной инфекцией, при привычных выкидышах, для удаления антигенов лейкоцитов человека при трансплантации органов (показание уже одобрено в США), для предотвращения опосредованного антителами отторжения трансплантированного органа; и этот перечень далеко не полный [10].

В соответствии с требованиями Федерального закона №429-ФЗ [14], с 01.01.16 при регистрации препаратов IgЧН, разрешенных для медицинского применения в Российской Федерации более 20 лет и относящихся к биологическим лекарственным препаратам, необходимо представление отчетов о результатах собственных исследований – доклинических (фармакодинамических, фармакокинетических, токсикологических) и клинических (фармакокинетических, фармакодинамических) по их эффективности и безопасности, наличию опыта пострегистрационного применения. Состав и показатели качества препарата при проведении доклинических исследованиях должны соответствовать таковым при проведении клинических испытаний и в конечном продукте, представляемом на регистрацию. По показателям качества препараты IgЧН должны отвечать требованиям ОФС «Иммуноглобулины человека» [1].

При определении объема представления результатов собственных доклинических и клинических исследований препаратов IgЧН заявителям рекомендуется использовать подходы руководств Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕМА) и рекомендации Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для медицинского

применения (ICH) [13, 15–17]. Традиционные подходы, используемые для исследования токсичности лекарственных препаратов, не всегда применимы для биологических лекарственных препаратов. Причина этого – в уникальности биологических свойств, в частности видовой специфичности, иммуногенности и непредсказуемых эффектах действия на множественные мишени. Для препаратов IgЧН исследования токсичности могут быть менее обширными [15]. Для подтверждения иммуномодулирующей и противовоспалительной активности при аутоиммунных болезнях используются *in vitro*- и (или) *in vivo*-модели: способность ингибировать активность аутоантител *in vitro*; экспериментальные аутоиммунные модели. Особое внимание уделяется исследованию тромботической активности препаратов IgЧН, а также общетоксического действия и специфических видов токсичности входящих в препарат примесей и вспомогательных веществ.

В инструкциях по применению отечественных препаратов IgЧН для внутримышечного введения указаны следующие показания к применению: профилактика и лечение гриппа, профилактика гепатита А, кори, коклюша, менингококковой инфекции, профилактика полиомиелита, лечение гипо- и агаммаглобулинемии, сепсиса, синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД), повышение резистентности организма в период реконвалесценции после острых инфекционных заболеваний с затяжным течением и при хронической пневмонии. При этом перечень показаний в инструкциях по применению препаратов значительно различается.

В Управлении по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) зарегистрирован только один препарат IgЧН для внутримышечного введения. Показаниями для его применения являются профилактика гепатита А, кори, краснухи, ветряной оспы [18]. Согласно руководствам ЕМА, на препараты IgЧН для внутримышечного введения не требуется представление данных клинических исследований только по показанию для профилактики гепатита А. Для других показаний должны быть представлены собственные клинические данные. Биологические и фармакокинетические данные недостаточны для подтверждения клинической эффективности [17, 19].

В регистрационном досье препаратов IgЧН для внутривенного введения должны содержаться данные собственных клинических исследований, доказывающие эффективность и безопасность при первичных/вторичных гуморальных иммунодефицитах и идиопатической тромбоцитопенической пурпуре (ИТП), рекомендуемый дизайн которых представлен в руководстве [13], что является достаточным для обоснования следующих показаний к применению:

- 1) заместительная терапия при первичном иммунодефиците с нарушенной продукцией антител (врожденные агаммаглобулинемия и гипогаммаглобулинемия, общая переменная иммунная недостаточность, тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, синдром Вискотта–Олдрича), при множественной миеломе с тяжелой формой вторичной гипогаммаглобулинемии и рецидивирующими бактериальными инфекциями при неэффективности вакцинации пневмококковой вакциной, при хроническом лимфоцитарном лейкозе с тяжелой формой вторичной гипогаммаглобулинемии и рецидивирующими бак-

териальными инфекциями при неэффективности профилактической антибактериальной терапии, при врожденном синдроме приобретенного иммунодефицита человека (СПИД) у детей при наличии рецидивирующих инфекций, при гипогаммаглобулинемии у пациентов с аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток;

- 2) в качестве иммуномодулирующего средства при ИТП у детей или у взрослых при высоком риске кровотечений или перед хирургическим вмешательством с целью коррекции количества тромбоцитов, при синдроме Гийена–Барре, болезни Кавасаки.

Для других аутоиммунных заболеваний (мультифокальная моторная невропатия, хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия, миастения гравис и др.) требуются подтверждающие собственные клинические исследования.

Аналогичные показания к применению представлены в инструкциях по применению для препаратов IgЧН для внутривенного введения, зарегистрированных в FDA.

Анализ инструкций препаратов IgЧН для внутривенного введения, произведенных в России, продемонстрировал, что лишь часть из показаний совпадает с назначениями препаратов, зарегистрированных в ЕМА и FDA. В то же время в некоторых инструкциях по применению отечественных препаратов IgЧН для внутривенного введения имеются показания, которые должны быть исключены (например, лечение вирусных инфекций).

Аналогичная ситуация сложилась и с показаниями для препаратов IgЧН для внутримышечного применения. Согласно заключениям специалистов ВОЗ, внутримышечное введение IgЧН рекомендовано только для профилактики гепатита А (а также краснухи и других специфических инфекций) [20]. Анализ результатов внутримышечного применения IgЧН также показал неэффективность этого способа введения для длительной терапии и регламентировал его только для профилактики гепатита А [19].

Поскольку результаты многочисленных клинических исследований подтвердили неэффективность применения IgЧН для профилактики и лечения гриппа [7], а также внутримышечного их введения для заместительной терапии и иммуномодуляции [20], необходима ревизия инструкций по применению IgЧН для внутримышечного введения.

Следует также отметить, что, согласно различным нормативным и руководящим документам, в том числе стандартам оказания медицинской помощи различного уровня, в России препараты IgЧН без указания способа введения рекомендовано применять: при профилактике вирусных гепатитов В, Δ, и А, и В с парентеральным механизмом передачи возбудителя; профилактике и лечении гриппа и острых респираторных заболеваний у детей и взрослых; профилактике и лечении эпидемического паротита у детей и взрослых; лечении ветряной оспы, инфекционного мононуклеоза, цитомегаловирусной инфекции, геморрагической лихорадки с почечным синдромом, генерализованной формы менингококковой инфекции у детей; лечении шигеллеза, сальмонеллеза, острых кишечных инфекций и пищевых отравлений, псевдотуберкулеза, иерсиниоза, кампилобактериоза, хронического панкреатита, гастроэнтерита вирусной этиологии, хронического активного гепатита (аутоиммунного), цирроза печени, болезни Крона, язвенного (хронического) илеоколита (неспецифического язвенного колита) у детей; лечении эпилепсии, тяжелой миастении, осложненной кризом,

вирусного энцефалита, миелита, острого рассеянного энцефаломиелита, юношеского артрита с системным началом у детей; лечения полиневропатии с системными поражениями соединительной ткани, узелкового полиартрита и родственных состояний, других некритизирующих васкулопатий и других системных поражений соединительной ткани; при системном склерозе, абсцессе, фурункуле, карбункуле кожи; при искусственном прерывании беременности, больным с гипертензией со значительной протеинурией, вызванной беременностью; больным с неуточненными эффектами излучения; больным острым промиелоцитарным лейкозом; больным с наследственным дефицитом фактора VIII, а также фактора IX; больным с отдельными нарушениями, вовлекающими иммунный механизм.

Таким образом, показания для применения IgЧН в нормативных документах Российской Федерации не соответствуют показаниям для применения в других странах, и их целесообразность должна быть клинически обоснована. С учетом различий в инструкциях по применению зарегистрированных препаратов IgЧН целесообразно разработать типовые клинико-фармакологические статьи (ТКФС) на IgЧН для внутримышечного и для внутривенного введения с последующим внесением изменений в утвержденные инструкции по применению. До утверждения соответствующих ТКФС при регистрации препаратов IgЧН и внесения изменений в регистрационное досье заявителям рекомендуется руководствоваться подходами, изложенными в настоящей статье.

Литература

1. Общая фармакопейная статья «Иммуноглобулины человека»: утв. Приказом Минздрава России от 21.11.2014 №768.
2. Cohn E., Strong L., Mulford D. et al. Preparation and properties of serum and plasma proteins. IV. A system for the separation into fractions of the protein and lipoprotein components of biological tissues and fluids // J. Am. Chem. Soc. – 1946; 68: 459–75.
3. Никонов А.Г. Сывороточная болезнь и пассивный иммунитет / М.: Медгиз, 1948; 172 с.
4. Empson M., Sinclair J., O'Donnell J. et al. The assessment and management of primary antibody deficiency // NZ Med. J. – 2004; 117 (1195): U914.
5. Polson A. Immune globulin and its use in prophylaxis and therapy of infectious diseases // S. Afr. Med. J. – 1957; 31 (49): 1242–4.
6. Bonagura V. Using intravenous immunoglobulin (IVIg) to treat patients with primary immune deficiency disease // J. Clin. Immunol. – 2013; 33 (Issue 2, Suppl.): 90–4.
7. Appropriate uses of human immunoglobulin in clinical practice: Memorandum from an IUIS/WHO meeting // Bulletin of the WHO. – 1982; 60 (1).
8. The selection and use of essential medicines // WHO Techn. Rep. Ser. – 2007; 950.
9. Зубкова Н.В. Биотехнологические аспекты эффективной и безопасной переработки донорской плазмы: проблемы и перспективы // Биопрепараты. – 2014; 1 (49): 4–10.
10. Carrock S., Kerr J., Behr-Gross M. et al. European consensus proposal for immunoglobulin therapies // Eur. J. Immunol. – 2014; 44 (8): 2207–14.
11. Robert P. IVIG/SCIG: global usage trends. IPOPI Global Leaders Meeting 2011, November 4-5, 2011, London, England. URL: <http://www.ipopi.org/uploads/Patrick%20Robert.pdf>
12. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>
13. Concept paper on Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg) and Core SmPC: EMA/CHMP/BPWP/572805/2013.
14. О внесении изменений в Федеральный закон от 22.12.2014 №429-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».
15. ICH (2011). Preclinical safety evolution of biotechnology-derived pharmaceuticals. ICH Harmonised Tripartite Guideline, ICH S6 (R1).

16. Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg): EMA/CHMP/BPWP/94033/2007 rev. 2. 17.

17. Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for subcutaneous and/or intramuscular administration (SCIg/IMIg): EMA/CHMP/BPWP/410415/2011 rev 1.

18. Immune Globulin (Human). URL: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM371376.pdf>

19. Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for subcutaneous and intramuscular administration: EMA/CHMP/BPWP/143744/2011 rev. 1.

20. Recommendations for the production, control and regulation of human plasma for fractionation // WHO Techn. Rep. Ser. – 2007; 941.

HUMAN NORMAL IMMUNOGLOBULIN DRUGS: ISSUES OF EFFICIENCY AND SAFETY OF MEDICAL USE

*V. Ivanov; V. Mosyagin; M. Vdovichenko; E. Kudasheva; V. Bondarev; I. Borisevich
Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products under the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow*

Presents historical and contemporary aspects of drugs immunoglobulin human normal, requirements pre-clinical and clinical studies, analysis of medical application instructions, regulatory documents on the treatment of these drugs.

Key words: human normal immunoglobulin, quality, efficacy, safety, expert evaluation.