

Переносимость и безопасность иммуноглобулина для внутривенного введения Октагам®: проспективное наблюдательное 10-летнее исследование*

Anette Debes PhD, Maria Bauer PhD** и Sybille Kremer MD
Octapharma GmbH, Медицинский отдел, Лангенфельд, Германия

Статья переведена на русский язык из журнала PHARMACOEPIDEMIOLOGY AND DRUG SAFETY 2007; 16: 1038–1047.

РЕЗЮМЕ

Цель: После регистрации в 1995 году препарата Октагам® – иммуноглобулина человека нормального для внутривенного введения – было начато открытое проспективное наблюдательное когортное исследование с целью изучения его переносимости. Целью данного исследования являлась оценка переносимости и профиля безопасности препарата Октагам® при применении в рутинной клинической практике для лечения различных первичных и вторичных иммунодефицитных состояний и аутоиммунных заболеваний.

Методы. Данные были собраны в 310 лечебных центрах за 10-летний период. Лечащие врачи записывали характеристики пациентов, параметры лечения и нежелательные реакции на применение препарата в подробные индивидуальные карты пациента.

Результаты. В общей сложности 6357 пациентов всех возрастов получили 92 958 инфузий препарата Октагам®. Нежелательные реакции (НР) наблюдались у 4.2% пациентов в 0.35% всех инфузий. Большинство нежелательных реакций (94.8%) были классифицированы как несерьезные, большая часть (90.2%) были незначительно или умеренно выраженными. Частота возникновения нежелательных реакций несколько различалась в зависимости от показаний. Так, например, у пациентов с первичным иммунодефицитом (ПИД) нежелательные реакции возникали в 8.3% случаев и в 0.5% инфузий, а у пациентов с вторичным иммунодефицитом (ВИД) нежелательные реакции возникали у 5.0% пациентов и в 0.62% инфузий. Чаще всего наблюдались случаи озноба, за ними по частоте встречаемости следовали лихорадка, головная боль, тошнота и приливы. Типы нежелательных реакций различались в зависимости от показаний, так, озноб отмечался в основном у пациентов с ВИД, а головная боль – у пациентов с ПИД и аутоиммунными заболеваниями (АИЗ), включая пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП). Не было установлено связи между частотой развития нежелательных реакций и высокой скоростью инфузии или большими дозами.

Выводы. В данном уникальном 10-летнем наблюдательном исследовании показано, что Октагам® хорошо переносится при применении в рутинной клинической практике, и общая частота развития нежелательных реакций составляет 0.35%. Copyright © 2007 John Wiley & Sons, Ltd.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: иммуноглобулин для внутривенного введения (ВВИГ); проспективное наблюдательное когортное исследование; переносимость; безопасность; нежелательные реакции; иммунодефицитные состояния; аутоиммунные заболевания.

* Направлять корреспонденцию: Dr. M. Bauer, Octapharma GmbH, Elisabeth-Selbert-Str. 11, D-40764 Langenfeld, Germany.
E-mail: maria.bauer@octapharma.de

** Конфликт интересов: A. Debes, M. Bauer и S. Kremer являются сотрудниками компании, которой принадлежит изучаемый препарат.

ВВЕДЕНИЕ

Впервые иммуноглобулины были применены в качестве заместительной терапии при первичных иммунодефицитных состояниях. Эффективность применения иммуноглобулинов для внутривенного введения по таким показаниям, как сцепленная с X-хромосомой агаммаглобулинемия, гипогаммаглобулинемия и общий вариабельный иммунодефицит (ОВИД) хорошо обоснована и подтверждена данными многочисленных рандомизированных и контролируемых клинических исследований [1, 2]. Впоследствии было доказано, что ВВИГ снижают частоту и тяжесть инфекционных заболеваний у пациентов с вторичными иммунодефицитными состояниями, которые развиваются в результате других заболеваний, например, хронического лимфоидного лейкоза, миеломной болезни, либо после трансплантации костного мозга [2-6]. В ряде исследований было также показано улучшение клинических и иммунологических показателей у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [2, 7]. Преимущество терапии ВВИГ заключается в пролонгировании безинфекционного периода, особенно у ВИЧ-инфицированных детей [8]. В 1981 году были опубликованы данные о том, что применение высоких доз ВВИГ (0,4 г/кг в течение 5 дней) приводит к повышению числа тромбоцитов у детей с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП), что открыло новую область применения ВВИГ [9]. После публикации этих данных ВВИГ стали все чаще применять для лечения многих других аутоиммунных и воспалительных заболеваний благодаря их иммуномодулирующим свойствам [10, 11]. Благоприятные результаты лечения иммуноглобулинами наблюдались в ряде исследований, например, при лечении синдрома Гийена-Барре, хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии, ремиттирующего рассеянного склероза и миастении гравис [12-20].

Поскольку в клинических исследованиях

используются строгие критерии включения пациентов в исследование и длительность периода наблюдения, как правило, ограничена, их результаты не могут быть экстраполированы на рутинную клиническую практику, когда лечение ВВИГ применяется длительно, и пациенты могут иметь различные диагнозы и сопутствующие заболевания. Более того, в зависимости от особенностей процесса производства различные препараты иммуноглобулинов различаются по составу и свойствам, например, содержанию белка, целостности молекулы IgG, используемым стабилизаторам или рН. Эти факторы могут влиять на переносимость и, следовательно, на результаты лечения [1, 21].

После регистрации в Германии в феврале 1995 года иммуноглобулина для внутривенного введения Октагам® было начато открытое проспективное наблюдательное когортное исследование. Октагам® – первый препарат внутривенного иммуноглобулина в виде 5% готового раствора, при производстве которого была применена двойная инактивация вирусов. Целью наблюдательного исследования явилось изучение безопасности и переносимости препарата в рутинной клинической практике. Пациенты с любым иммунологическим заболеванием, требующим лечения препаратом Октагам®, включались в исследование. В дополнение к существующей системе регистрации спонтанных сообщений о нежелательных реакциях (SRS), данное исследование предусматривало сбор более обширной и подробной информации о профиле безопасности препарата Октагам®. Цели долговременного пострегистрационного исследования: (1) изучение переносимости препарата Октагам® при длительном применении у большого числа пациентов; (2) выявление редких нежелательных реакций; (3) выявление возможной связи между частотой развития нежелательных реакций и предрасполагающими факторами риска, скоростью инфузии и/или величиной дозы; (4) анализ вида и происхождения нежелательных реакций в подгруппах пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Данное многолетнее исследование было начато в Германии в 1995 году, после регистрации препарата Октагам®. Октагам® представляет собой 5% раствор для инфузий, стабилизированный мальтозой. Препарат хранится при комнатной температуре. Процесс производства включает два этапа вирусной инактивации: обработка растворителем/детергентом и инкубация при pH 4.

Исследование проводилось как открытое проспективное наблюдательное когортное, в соответствии с Законом о лекарственных препаратах Германии, с целью сбора сведений о переносимости данного иммуноглобулина. При проведении исследования были учтены все законодательные и этические требования. Дизайн и цели исследования, зарегистрированные показания, противопоказания, а также обязательства и ответственность по предоставлению извещений о нежелательных реакциях подробно описаны в протоколе исследования. Критериев, которые бы ограничивали включение пациентов в данное многоцентровое исследование, не было. Назначение лечения препаратом ВВИГ проводилось лечащим врачом по собственному усмотрению. Таким образом, в исследование были включены пациенты с различными типами первичных и вторичных иммунодефицитных состояний и аутоиммунными заболеваниями.

Рекомендации по режиму дозирования препарата и скорости инфузий соответствовали информации, приведенной в Инструкции по применению. Условия лечения могли быть модифицированы по личному решению лечащего врача. Включение пациентов в исследование происходило постоянно на протяжении всего периода исследования. Поскольку длительность наблюдения не была регламентирована протоколом, продолжительность периода наблюдения и лечения у разных пациентов была различной.

Сбор данных

В исследовании принимали участие стационарные и амбулаторные исследовательские центры. В подробные индивидуальные карты больного (ИКБ) в соответствии с протоколом исследования врачи заносили следующие данные: заболевание пациента, возраст, вес, даты и продолжительность инфузий, дозы препарата, номер серии, сопутствующее лечение, сопутствующие заболевания и, если информация доступна, данные об эффективности лечения. Для каждой инфузии врач регистрировал отсутствие или наличие нежелательной реакции. Нежелательная реакция определяется как нежелательное явление, для которого подозревается наличие связи с применением изучаемого препарата [22]. Если НР имела место, в отдельной форме ИКБ врач записывал информацию о типе нежелательной реакции, времени ее наступления, продолжительности, скорости инфузии, при которой НР имела место, и о действиях, предпринятых для купирования реакции. Нежелательные реакции классифицировались по серьезности в соответствии с Правилами фармаконадзора Европейского Союза [22]. Также нежелательные реакции классифицировались по степени тяжести. НР считалась слабо выраженной, если нормальная жизнедеятельность не нарушалась; умеренной, если НР приводила к нарушению нормальной жизнедеятельности, и тяжелой, если привела к прекращению нормальной жизнедеятельности.

Обработка данных

Как минимум 1 раз в квартал индивидуальные карты больных отсылались в медицинский отдел компании, где они централизованно анализировались на предмет полноты заполнения и достоверности данных. В случае частичного заполнения или сомнений в достоверности данных, компания связывалась с лечащим врачом для проверки данных. Записи о нежелательных реакциях проверялись и обрабатывались в отделе по безопасности лекарственных средств компании. После об-

работки каждой ИКБ проводилось распределение пациентов по группам в зависимости от показаний. Данные вводились в локальную базу данных. Для обеспечения точности данных проводились регулярные проверки базы данных. Для анализа данных были использованы описательные методы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов и лечение

С февраля 1995 года по февраль 2005 года в данное проспективное наблюдательное исследование было включено в общей сложности 6 357 пациентов в 310 исследовательских центрах. Общее количество инфузий препарата Октагам® составило 92 958. В исследование вошли пациенты (57.6% мужчин и 42.4% женщин) всех возрастных групп от новорожденных до 93 лет, с различными типами ПИД, ВИД и АИЗ (рисунки 1). В соответствии с типом заболевания пациенты распределялись в группы по показаниям, как описано в таблице 2: пациенты с ПИД (193 пациента/4 613 инфузий), ВИД (2 409 пациентов/20 642 инфузий), ИТП (521 пациент/4 609 инфузий) и другие АИЗ (1 093 пациента/17 576 инфузий). Заболевания, которые не было возможности четко отнести к какой-либо группе по причине неокончателного диагноза или неполной документации, были собраны в группу под названием «Прочие» (360 пациентов/2 639 инфузий). Данные пациентов с ВИЧ (1 732 пациента/42 371 инфузия) анализировались отдельно по причине их однородности, по сравнению с данными других пациентов с ВИД. На одного пациента число инфузий варьировало от 7.4 до 24.7, а средняя продолжительность наблюдения – от 147 до 625 дней.

Переносимость в подгруппах пациентов

Были отмечены различия между группами в частоте развития нежелательных реакций (таблица 1). При расчете частоты НЯ на количество пациентов, показатель частоты варьировал в зависимости от показаний – от 1.6% у ВИЧ-инфицированных пациентов до 8.3% у

пациентов с ПИД. Напротив, при расчете на число инфузий, нежелательные реакции чаще наблюдались у пациентов с ВИД (0.62%) и у пациентов с АИЗ (0.57%), тогда как у пациентов с ПИД, ИТП и «прочими заболеваниями» частота нежелательных реакций была несколько ниже ($\leq 0.5\%$).

Различия по частоте нежелательных реакций также были зарегистрированы внутри отдельных групп по показаниям (таблица 4). В группе пациентов с ПИД нежелательные реакции чаще возникали у пациентов с ОВИД (1.1% инфузий, 18.9% пациентов), по сравнению с пациентами с агаммаглобулинемией (0.36% инфузий, 7.4% пациентов). У пациентов с другими ПИД, включая гипогаммаглобулинемию, тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИД), дефекты подкласса IgG и гипер-IgM-синдром, нежелательных явлений не наблюдалось.

В группе пациентов с ВИД при хроническом лимфолейкозе нежелательные реакции отмечались в 0.56% инфузий, тогда как у пациентов с миеломной болезнью НР возникали в большем проценте инфузий – 0.98%. В группе пациентов с АИЗ в случае синдрома Гийена-Барре три из 268 инфузий (1.12%) сопровождалась нежелательными реакциями, тогда как у пациентов с рассеянным склерозом частота НР составила 0.43% от всех инфузий. Аналогичная частота развития НР (0.42%) имела место после инфузий пациентам с хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией (ХВДП).

Таблица 1.

Демографические показатели

(Период наблюдения февраль 1995 – февраль 2005)

Количество	
Исследовательские центры	310
Пациенты	6357
Инфузии	92 958
Женщины/мужчины (%)	57.6/42.4
Возраст (лет)	<1–93

Таблица 2. Распределение пациентов и инфузий в группах по показаниям

Количество	Группа по показаниям					
	ПИД	ВИД	ИТП	АИЗ	Прочие	ВИЧ
Пациенты	93	2 409	521	1 093	360	1 732
Инфузии	4 613	20 642	4 609	17 576	2 639	42 371
Возраст (лет)						
Среднее \pm СО* (диапазон)	30 \pm 22 (<1–75)	56 \pm 18 (<1–93)	49 \pm 22 (<1–92)	44 \pm 15 (<1–93)	38 \pm 23 (<1–86)	41 \pm 9 (9–76)
Инфузии на 1 пациента						
Среднее	23.9	8.6	8.9	16.1	7.4	24.7
Медиана (диапазон)	9.0 (1–223)	5.0 (1–207)	5.0 (1–250)	8.0 (1–194)	3.0 (1–249)	9.0 (1–1006)
Период наблюдения (дни)						
Среднее	625	259	147	440	158	578
Медиана (диапазон)	243 (1–3542)	62 (1–3413)	6 (1–2947)	205 (1–2937)	11(1–3038)	308 (1–3656)

*СО - стандартное отклонение

Рисунок 1. Частота нежелательных реакций из расчета на количество пациентов и количество инфузий в группах по показаниям

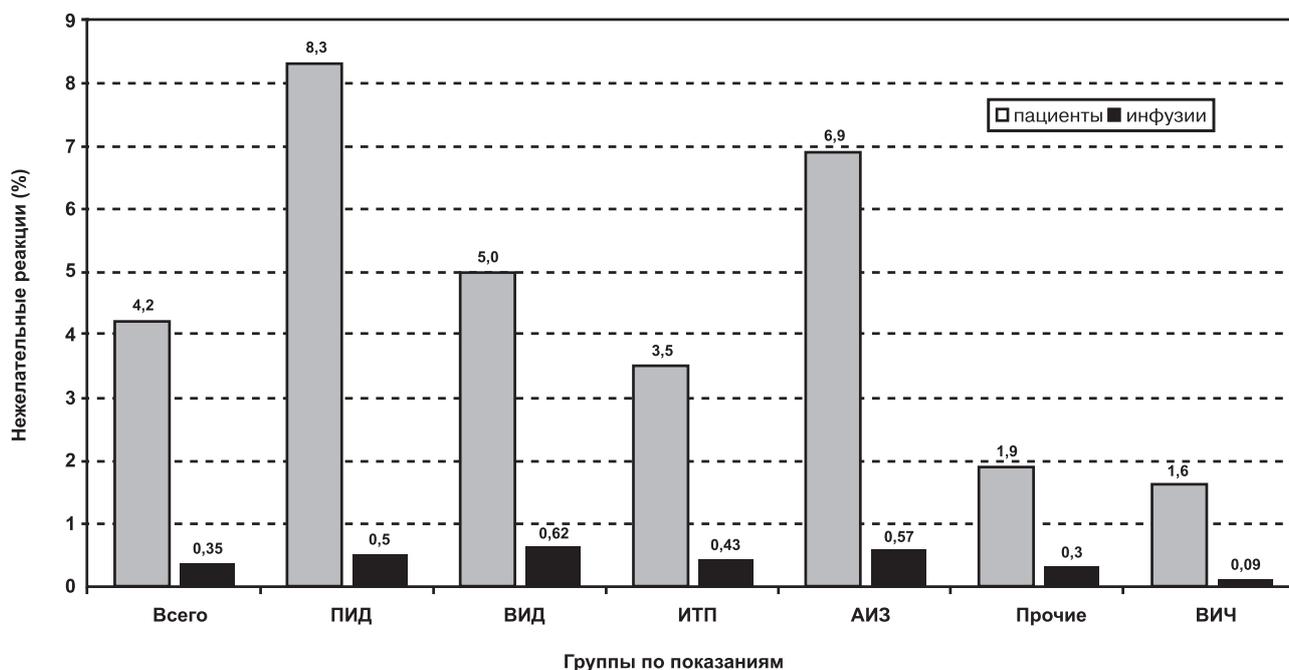


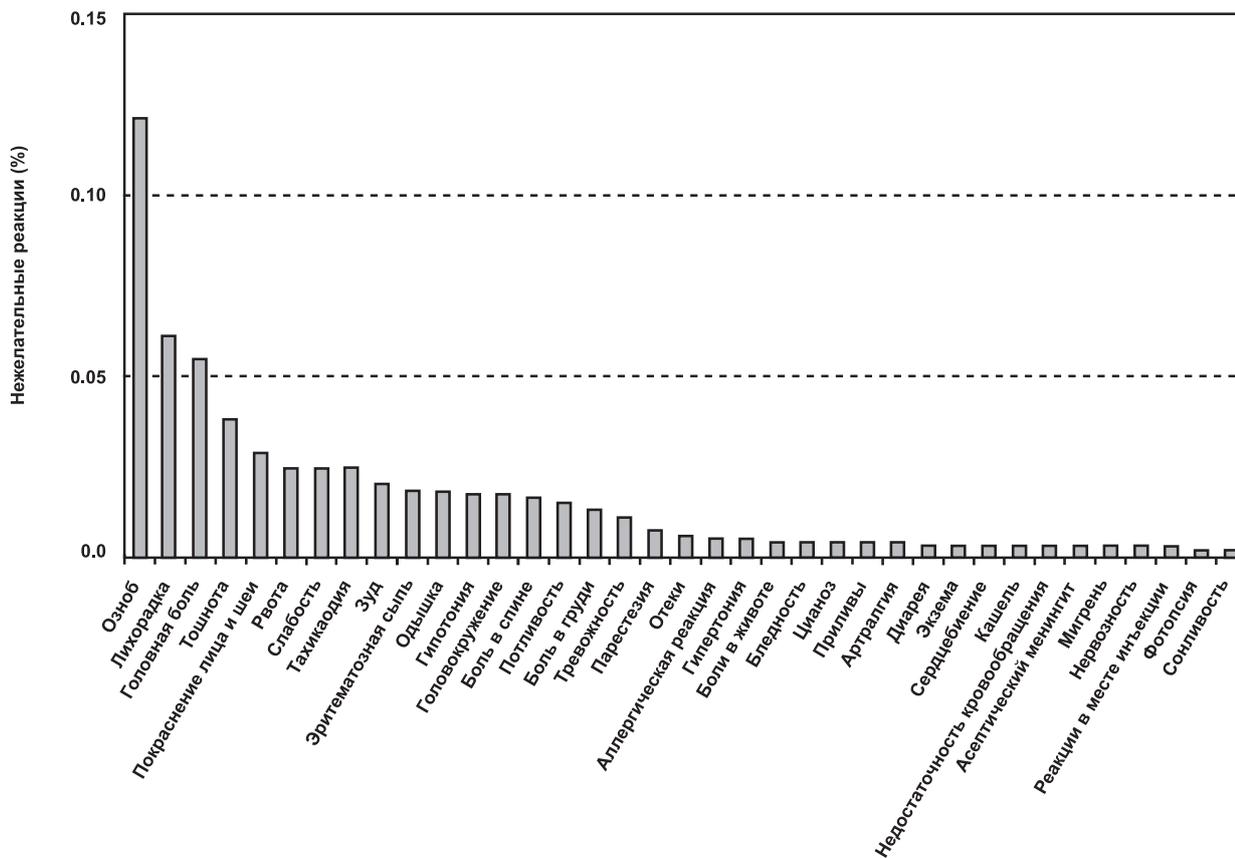
Таблица 3. Серьезность и тяжесть нежелательных реакций

Классификация		Инфузии с нежелательными реакциями	
		количество	%
Серьезность	Серьезные	17	5.2
	Несерьезные	307	94.8
Тяжесть	Слабо выраженные	181	55.9
	Умеренные	111	34.3
	Тяжелые	18	5.6
	Не определено	14	4.3

Таблица 4. Нежелательные реакции в группах по показаниям и подгруппах по заболеваниям

Показание	Заболевание	Пациенты			Инфузии		
		всего кол-во	с НР		всего кол-во	с НР	
			кол-во	%		кол-во	%
ПИД	ОВИД	74	14	18.9	1 817	20	1.10
	Агаммаглобулинемия	27	2	7.4	840	3	0.36
	Гипогаммаглобулинемия	15	0	0	340	0	0
	ТКИД	4	0	0	108	0	0
	Синдром Вискотта-Олдрича	2	0	0	5	0	0
	Дефект подкласса IgG	38	0	0	655	0	0
	Гипер-IgM-синдром	6	0	0	321	0	0
	Атаксия телеангиэктазия	3	0	0	19	0	0
	Другие ПИД	24	0	0	508	0	0
ВИД	Хронический лимфолейкоз	728	45	6.2	8 584	48	0.56
	Миеломная болезнь	339	27	8.0	2 949	29	0.98
	Трансплантация костного мозга	566	21	3.7	3 739	23	0.62
	Другие ВИД	776	27	3.5	537	29	0.54
АИЗ	Синдром Гийена-Барре	37	3	8.1	268	3	1.12
	Синдром Кавасаки	6	0	0	8	0	0
	Рассеянный склероз	686	39	5.7	11 547	50	0.43
	ХВДП	36	3	8.3	719	3	0.42
	Другие АИЗ	328	30	9.1	5 034	45	0.89
ИТП	ИТП	521	18	3.5	4 609	20	0.43

Рисунок 2. Частота симптомов нежелательных реакций (% от всех инфузий), наблюдавшихся не менее 2-х раз



Типы нежелательных реакций

Среди всех нежелательных реакций, наблюдавшихся в данном наблюдательном исследовании, чаще всего регистрировались случаи озноба (0.122% всех инфузий), затем по частоте встречаемости следовали лихорадка (0.061%), головная боль (0.055%), тошнота (0.037%) и приливы (0.029%). Другие зарегистрированные нежелательные реакции включали рвоту, слабость, тахикардию, зуд, эритематозную сыпь и гипотонию, что показано на рисунке 2.

Было выявлено, что в разных группах по показаниям встречаются различные типы нежелательных реакций (таблица 5). Озноб чаще всего встречался у пациентов с ВИД и ВИЧ-инфицированных пациентов, тогда как головная боль чаще всего наблюдалась в группе АИЗ, в том числе, у пациентов с ИТП и ПИД. Лихорадка имела место в основном

у пациентов с ПИД и ВИД, тогда как тошнота чаще всего возникала у пациентов с АИЗ и ИТП. Реже встречались такие симптомы, как затрудненное дыхание, в основном отмечавшееся у пациентов с ВИД. Слабость преимущественно наблюдалась у пациентов с рассеянным склерозом.

Время наступления нежелательных реакций

По времени наступления нежелательные реакции могут быть разделены на два вида: реакции, возникающие во время инфузии, и отсроченные реакции, возникающие спустя часы и дни после окончания инфузии. В данном исследовании большинство нежелательных реакций (56%) возникали во время инфузии. Примерно в 37% этих случаев требовался короткий перерыв, но инфузия могла быть

Таблица 5. Наиболее частые нежелательные реакции в группах по показаниям

Группы по показаниям (количество инфузий)	Нежелательная реакция	Количество	%
ПВД (4 613)	Головная боль	9	0.195
	Озноб	8	0.173
	Лихорадка	7	0.152
ВИД (20 642)	Озноб	85	0.412
	Лихорадка	31	0.150
	Одышка	11	0.053
ИТП (4 906)	Головная боль	8	0.157
	Рвота	6	0.118
	Тошнота	4	0.078
АИЗ (17 576)	Головная боль	27	0.154
	Приливы	15*	0.085
	Слабость	13	0.074
	Тошнота	11	0.063
ВИЧ (42 371)	Озноб	12	0.028
	Слабость	9	0.021
	Лихорадка	8	0.019

* Включая 10 случаев, наблюдавшихся у одного и того же пациенту при 10 последовательных инфузиях.

продолжена без проблем после снижения скорости вливания и/или применения медикаментозного лечения. В семи случаях ранее возникновение нежелательной реакции, через 10 минут после начала инфузии, потребовало прекращения введения. Наиболее часто отмечались озноб, лихорадка и тошнота.

В 35% случаев нежелательные реакции происходили после завершения инфузии. Большинство отсроченных реакций (85%) происходили в пределах 24 часов после завершения инфузии, причем около половины из них случались в течение первых 6 часов. Наиболее часто встречались озноб, головная боль и лихорадка. Очень редко (3% всех НЯ) нежелательные реакции возникали позже, чем через 24 часа, в течение 10 дней после инфузии.

Редкие нежелательные реакции

В данном многолетнем исследовании были

зарегистрированы три серьезных случая асептического менингита у двоих детей и молодой женщины. Первый случай имел место у 12-летнего мальчика, страдавшего острым нефритом. Препарат вводили в высокой дозе (962 мг/кг) два дня подряд; скорость инфузии 1.8 мл/кг/ч. Нежелательная реакция возникла через 12 часов после второй инфузии и продолжилась в течение 4 дней. Во втором случае 6-летний мальчик с хронической ИТП получал инфузии в течение 3 дней подряд. Первая инфузия (доза 282 мг/кг; скорость 2.3 мл/кг/ч) была перенесена нормально. Вторая инфузия аналогичной дозы со скоростью 2.8 мл/кг/ч сопровождалась головной болью. На третий день симптомы асептического менингита потребовали прекращения инфузии через 25 минут после ее начала. Оба пациента переносили предыдущие и последующие инфузии препарата Октагам® без каких-либо проблем.

В третьем случае симптомы асептического менингита возникли у женщины 22 лет, страдавшей ИТП тяжелого рецидивирующего течения. Препарат вводили в дозе 373 мг/кг в течение двух дней подряд со скоростью инфузии 2.5 мл/кг/ч. Нежелательная реакция возникла через час после завершения второй инфузии и продлилась в течение 2 дней. Во всех выше изложенных случаях нежелательные реакции проходили без последствий.

Другими редкими, но несерьезными нежелательными реакциями в данном исследовании явились два случая экземы на ладонях с частичными папулезными поражениями кожи у двух пациентов с рассеянным склерозом. Реакции были слабо выраженными. В первом случае 34-летняя женщина получала препарат в течение 3 дней подряд с понижением дозы (469 мг/кг в первый день, 313 мг/кг во второй день и 156 мг/кг в третий день). Скорость инфузии не менялась и составляла 1.6 мл/кг/ч. Экзема развилась через 6 дней после последней инфузии и сохранялась в течение еще 6-ти дней. Всего данной пациентке было проведено 36 инфузий препарата в дозах от 78 до 159 мг/кг без каких-либо нежелательных

реакций. Вторым пациентом, 33-летний мужчина, также получал инфузии в течение 3 дней подряд с понижением дозировки (385 мг/кг в первый день, 256 мг/кг во второй день и 128 мг/кг в третий день) и постоянной скоростью инфузии (1.3 мл/кг/час). Аллергическая реакция развилась на третий день после третьей инфузии и продлилась в течение 29 дней. Оба пациента были предрасположены к развитию аллергических реакций.

Частота развития нежелательных реакций, скорость инфузии и доза

В соответствии с типом заболевания, вводимая ежедневная доза и скорость инфузии варьировали между группами по показаниям (таблица 6). Средняя ежедневная доза составила 336 ± 251 мг/кг у пациентов с ПИД, 179 ± 82 мг/кг у пациентов с ВИД, 264 ± 158 мг/кг у пациентов с ИТП и 257 ± 171 мг/кг у пациентов с другими АИЗ. Большинству пациентов с ПИД и ВИД терапевтическую дозу вводили за один раз с интервалами 3–4 недели. В отдельных случаях ежемесячную дозу делили и вводили в течение 2 или более дней. Пациентам с АИЗ, включая ИТП, курсовую

Таблица 6. Дозы и скорость инфузии

Группы по показаниям	Доза (мг/кг массы тела)		Скорость инфузии (мл/кг/ч)	
	Инфузии		Инфузии	
	Всего Среднее \pm СО Медиана	с НР Среднее \pm СО Медиана	Всего Среднее \pm СО Медиана	с НР Среднее \pm СО Медиана
ПИД	336 \pm 251 227	331 \pm 124 333	3.5 \pm 2.5 2.9	2.2 \pm 1.0 2.1
ВИД	179 \pm 82 151	185 \pm 94 158	2.2 \pm 1.1 2.1	2.2 \pm 1.0 2.1
ИТП	264 \pm 158 227	346 \pm 262 318	2.1 \pm 1.3 1.7	1.9 \pm 0.8 1.9
АИЗ	257 \pm 171 189	343 \pm 249 308	2.9 \pm 1.4 2.6	2.6 \pm 1.6 2.1

СО – стандартное отклонение.

дозу обычно вводили в течение нескольких дней подряд. Средняя скорость инфузии была самой высокой у пациентов с ПИД и составляла 3.5 ± 2.5 мл/кг/ч, и самой низкой у пациентов с ИТП (2.1 ± 1.3 мл/кг/ч).

Для того, чтобы выяснить, были ли нежелательные реакции связаны с применением высоких доз и большой скоростью инфузии, провели сравнение характеристик инфузий по подгруппам пациентов (таблица 6). Полученные данные свидетельствуют о том, что средние скорости инфузий, сопровождавшихся возникновением НР, не только не были выше, но даже были ниже средних скоростей всех инфузий. Так, например, у пациентов с ПИД средняя скорость инфузий, сопровождавшихся нежелательными реакциями, составила 2.2 мл/кг/ч, в то время как средняя скорость для всех инфузий составила 3.5 мл/кг/ч. Сравнение введенных доз показало, что у пациентов с АИЗ и ИТП в случаях возникновения нежелательных реакций средние вводимые дозы были повышенными, чего не было отмечено у пациентов с ПИД и ВИД. Однако при анализе значений, выраженных медианой, средние дозы инфузий, сопровождавшихся НР, оказались повышенными и у пациентов с ПИД.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данное открытое проспективное пострегистрационное исследование представляет собой уникальное 10-летнее наблюдение за пациентами, получавшими препарат Октагам® в рутинной клинической практике. В ходе исследования была проведена оценка безопасности и переносимости препарата Октагам®, иммуноглобулина человека для внутривенного введения, у широкого спектра пациентов. В отличие от клинических исследований, в которых изучаемая выборка строго определена критериями включения и исключения, в данное наблюдательное исследование вошли без ограничений пациенты самых разных возрастов, с различными заболеваниями.

Полученные данные наглядно свидетельствуют о том, что препарат Октагам®, представляющий собой раствор для инфузий, произведенный с использованием методов двойной вирусной инактивации, хорошо переносится при применении в обычной клинической практике. Общая частота развития нежелательных реакций, наблюдавшаяся в течение 10 лет исследования, была низкой: нежелательные реакции имели место у 4.2% всех пациентов и в 0.35% всех инфузий. Подавляющее большинство нежелательных реакций (94.8%) были классифицированы как несерьезные и имели незначительную или умеренную степень выраженности (55.9% и 34.3%). Эти данные согласуются с данными клинических исследований, показавших, что с усовершенствованием процесса производства и накоплением клинического опыта применение препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения при различных иммунологических заболеваниях в целом безопасно и хорошо переносится. Подавляющее большинство нежелательных реакций, связанных с лечением ВВИГ, были классифицированы как несерьезные, имели незначительную или умеренную степень выраженности, временный характер, и обычно не требовали отмены лечения [10, 11, 23, 24]. Большая вариабельность частоты нежелательных реакций (от 1% до 81% пациентов), отмечаемая в разных исследованиях, может быть отчасти объяснена различиями в дизайне, например, рандомизированные контролируемые клинические исследования или неконтролируемые исследования, проспективный или ретроспективный анализ, число пациентов и критерии включения пациентов в исследование [10, 23]. Более того, в этих исследованиях использовались различные препараты ВВИГ различных производителей, с различным биохимическими свойствами, например, содержанием белка, стабилизаторов или рН. Некоторые из этих факторов могут влиять на клиническую эффективность и

переносимость [21, 25, 26]. Таким образом, сравнение данных по переносимости, полученных в этих различающихся клинических исследованиях, представляется сложным.

Данное исследование было разработано с целью получения сведений о переносимости препарата Октагам® широким спектром пациентов. На основании собранных сведений, включающих большое число пациентов и инфузий, могут быть проанализированы частота и типы нежелательных реакций в группах, выделенных на основании показаний. Были отмечены некоторые различия частоты возникновения нежелательных реакций в разных группах пациентов. При расчете частоты НЯ на количество пациентов, большая доля нежелательных реакций (8.3%) имела место в группе пациентов с ПИД, по сравнению с группой ВИД (5.0%) или ИТП (3.5%). При расчете на число инфузий, частота нежелательных реакций в целом была низкой и только немного выше в группах пациентов с ВИД (0.62%) и АИЗ (0.57%), по сравнению с ПИД (0.5%) или ИТП (0.43%). Причины различий частоты нежелательных реакций при различных показаниях неизвестны, но такие факторы, как тяжесть и сложность основного заболевания, общее состояние здоровья конкретного пациента, сопутствующие заболевания или пожилой возраст, могут играть определенную роль в развитии нежелательных реакций [23]. В группе ВИД средний возраст пациентов был больше, чем в других подгруппах, что могло повысить риск развития нежелательных реакций. Однако, значимых различий показателя среднего возраста пациентов, у которых возникли нежелательные реакции, внутри каждой из групп по показаниям отмечено не было.

В данном контексте следует отметить, что большинство пациентов, у которых возникли нежелательные реакции, нормально перенесли предыдущие и последующие инфузии в сравнимых терапевтических условиях, что указывает на то, что развитие нежелательных реакций не обязательно обусловлено каким-

то одним фактором, и не всегда предсказуемо. Даже в случаях серьезных и тяжелых НР большинство пациентов перенесли предыдущие и последующие инфузии без каких-либо проблем.

В предыдущем клиническом исследовании, в котором проводилась оценка эффективности препарата Октагам® при лечении пациентов с ПИД, серьезных нежелательных реакций отмечено не было [27]. Аналогичные результаты были описаны для других препаратов ВВИГ при лечении пациентов с ПИД [28, 29]. В данном длительном исследовании у пациентов с ПИД серьезных или тяжелых нежелательных реакций выявлено не было. В группе пациентов с ОВИД, у которых частота возникновения нежелательных реакций была выше (1.1% инфузий), чем в других группах пациентов с ПИД, нежелательные реакции, отмеченные в 20 инфузиях, были в основном слабо выраженными (80%). Причина более частого возникновения НР у пациентов с ОВИД не известна, предрасполагающих факторов риска не наблюдалось.

Считается, что возникновение нежелательных реакций во время и после введения препаратов ВВИГ связано с повышенной скоростью инфузии и повышенными дозами [23]. Несмотря на то, что для конкретных пациентов при определенных условиях лечения это может быть верно, тем не менее, в данном длительном исследовании не было установлено взаимосвязи между возникновением нежелательных реакций и повышенной скоростью инфузии. В различных группах по показаниям скорость инфузий, после которых возникали нежелательные реакции, не была повышенной.

Не представляется возможным установить взаимосвязь между общей введенной дозой и частотой возникновения нежелательных реакций. Полученные данные, с одной стороны, показывают, что инфузии, после которых возникли нежелательные реакции, вводились с более высокими дозами препарата в группах ИТП, АИЗ и ПИД. С другой стороны,

следует учитывать, что на частоту развития нежелательных реакций влияют многие факторы, например, сложность основного или сопутствующего заболевания, общее состояние пациента и возраст [23]. Следовательно, при анализе частоты развития нежелательных реакций необходимо учитывать индивидуальные факторы для каждого конкретного пациента. Это подтверждается наблюдением, полученным в данном исследовании, согласно которому инфузии, приведшие к развитию нежелательных реакций, чаще вводились пациентам с ВИД, несмотря на тот факт, что эти пациенты в целом получали более низкие дозы препарата, по сравнению с другими подгруппами пациентов, и что средняя доза инфузий, приведших к появлению нежелательных реакций, не была повышенной. Таким образом, нельзя сделать однозначный вывод о том, что увеличение дозы связано с увеличением частоты нежелательных реакций. Необходим более тщательный анализ для выявления возможной роли повышения дозы препарата в развитии нежелательных реакций.

В отношении типов нежелательных реакций, наблюдавшихся в данном исследовании, следует отметить такие наиболее часто встречавшиеся реакции, как озноб, лихорадка, головная боль, тошнота, приливы и рвота. Эти реакции, возникавшие во время или сразу после инфузии препарата, являются известными побочными явлениями, связанными с лечением ВВИГ, часто наблюдавшимися в других исследованиях [10, 23, 30, 31]. В данном исследовании нежелательные реакции чаще наблюдались во время инфузии, чем после ее завершения. Большинство отсроченных нежелательных реакций развивались в течение 24 часов после завершения инфузии.

Типы нежелательных реакций и частота их встречаемости различались в зависимости от показаний. Это указывает на тот факт, что некоторые типы нежелательных реакций могут быть специфичными для подгрупп пациентов с определенным диагнозом. Головная боль

была наиболее частой НР у больных с ПИД и АИЗ. У пациентов с ВИД наиболее часто возникали озноб и лихорадка; эти же реакции часто развивались в группе ПИД, наряду с головной болью. Эти данные согласуются с результатами нескольких более ранних публикаций о применении препарата Октагам® и других препаратов ВВИГ для лечения по тем же самым показаниям [1, 8, 10, 27, 28].

Одной из задач данного длительного исследования было выявление редких нежелательных реакций при лечении препаратом Октагам®. В течение 10-летнего периода наблюдения было отмечено три серьезных нежелательных реакции, а именно, случаи асептического менингита у двух детей и одной молодой женщины. Один из пациентов страдал острым нефритом, и двое имели диагноз ИТП. Эти пациенты получали высокие дозы препарата Октагам® в течение нескольких последовательных дней, в соответствии с рекомендуемыми дозами и скоростью инфузии. Асептический менингит как вероятная редкая нежелательная реакция при введении препаратов ВВИГ был описан в работах других авторов [10, 32]. Возникновение этой реакции, похоже, не было связано с конкретным препаратом или скоростью инфузии, но в основном наблюдалось при лечении заболеваний, требовавших введения высоких доз ВВИГ. Большинство детей, у которых развился асептический менингит, получали лечение по поводу ИТП [32]. Более того, пациенты с мигренью в анамнезе, возможно, имеют предрасположенность к развитию асептического менингита [33].

Другой серьезной и редкой нежелательной реакцией явилась гемиплегия цереброваскулярного генеза у 71-летнего пациента, страдавшего ИТП, который получал Октагам® с целью повышения числа тромбоцитов перед хирургическим вмешательством. Нежелательная реакция развилась после четырех инфузий, которые вводили в течение четырех дней подряд, с рекомендованными

дозами и скоростью введения [34]. Имеются более ранние сообщения о тромбоэмболических осложнениях, в частности, тромбозе глубоких вен и инсульте. Причины остаются неясными, но такие заболевания и факторы как повышение вязкости плазмы крови, наличие цереброваскулярного или сердечно-сосудистого заболевания, иммобилизация, дегидратация и пожилой возраст, играют роль в развитии выше названных нежелательных реакций [23, 25, 35].

Другими редкими, но несерьезными нежелательными реакциями, отмеченными в данном исследовании, являлись экзема с папулезными поражениями на ладонях у двух пациентов с рассеянным склерозом. На момент поступления сообщений об этих НЯ кожные реакции этого типа еще не регистрировались. В дальнейшем аналогичные случаи кожных реакций с характерной исходной локализацией на ладонях или подошвах были описаны для других препаратов ВВИГ [36, 37]. Поскольку эти реакции характерны для лечения высокими дозами ВВИГ, они наблюдались преимущественно у пациентов с неврологическими заболеваниями. В целом, кожные реакции после лечения ВВИГ являются известными редкими несерьезными побочными эффектами, которые могут возникнуть через 2–5 дней после инфузии и продолжаться до 30 дней с момента возникновения [10, 36].

Полученные данные наглядно продемонстрировали, что пострегистрационное наблюдательное исследование позволяет выявить редкие нежелательные реакции, не отмеченные в предшествующих клинических исследованиях, и позволяет оценить долгосрочную переносимость при лечении широкого спектра заболеваний. Ценность такого наблюдательного исследования становится очевидной в свете того факта, количество нежелательных реакций, выявляемых в результате обязательного рапортирования врачами (SRS), является недостаточным. Это связано с тем, что не на все случаи НР заполняются и отправляются

сообщения, а также с фокусированием на серьезных нежелательных реакциях [38].

В заключение следует отметить, что это первое наблюдательное исследование, в котором проводилась оценка безопасности и переносимости препарата ВВИГ в течение 10-летнего периода в условиях рутинной клинической практики. Исследование наглядно продемонстрировало хорошую переносимость препарата Октагам® при лечении широкого спектра пациентов и заболеваний. Типы и частота нежелательных реакций различались в зависимости от показаний. Полученные данные позволяют предположить, что возникновение нежелательных реакций не обязательно связано с повышением скорости инфузии или дозы, а скорее всего представляет собой многофакторный феномен.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Данное проспективное длительное наблюдательное исследование подтвердило, что препарат Октагам® хорошо переносится при применении в рутинной клинической практике у пациентов всех возрастов, страдающих иммунодефицитными и аутоиммунными заболеваниями.
- Общая частота развития нежелательных реакций составила 0.35%.
- У пациентов с ПИД и АИЗ, включая ИТП, чаще всего отмечалась головная боль, в то время как у пациентов с ВИД чаще отмечался озноб.
- На переносимость препарата не влияли ни суммарная доза, ни скорость инфузии.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарят всех врачей 310 исследовательских центров, предоставивших данные для настоящего исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Durandy A, Wahn V, Petteway S, et al. Immunoglobulin replacement therapy in primary antibody deficiency diseases—maximizing success. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 136: 217–229.
2. Buckley RH, Schiff RI. Drug therapy: the use of intravenous immune globulin in immunodeficiency diseases. *New Engl J Med* 1991; 325: 110–117.
3. Cooperative Group for the Study of Immunoglobulin in Chronic Lymphocytic Leukemia. Intravenous immunoglobulin for the prevention of infection in chronic lymphocytic leukemia. A randomized, controlled clinical trial. *N Engl J Med* 1988; 319: 902–907.
4. Chapel HM, Lee M, Hargreaves R, et al. Randomised trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. The UK Group for Immunoglobulin Replacement Therapy in Multiple Myeloma. *Lancet* 1994; 343: 1059–1063.
5. Sullivan KM, Kopecky KJ, Jocom J, et al. Immunomodulatory and antimicrobial efficacy of intravenous immunoglobulin in bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1990; 323: 705–712.
6. Sullivan KM. Immunomodulation in allogeneic marrow transplantation: use of intravenous immune globulin to suppress acute graft-versus-host disease. *Clin Exp Immunol* 1996; 104 (Suppl. 1): 43–48.
7. Kiehl MG, Muller C. The optimum use of intravenous immunoglobulin for prophylaxis of opportunistic infection in HIV-infected adults. *Biodrugs* 1998; 10: 265–273.
8. The National Institute of Child Health and Human Developments Intravenous Immunoglobulin Study Group 2. Intravenous immune globulin for the prevention of bacterial infections in children with symptomatic human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991; 325: 73–80.
9. Imbach P, Morell A. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): immunomodulation by intravenous immunoglobulin (IVIg). *Int Rev Immunol* 1989; 5: 181–188.
10. Dalakas MC. The use of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: evidence-based indications and safety profile. *Pharmacol Ther* 2004; 102: 177–193.
11. Hahn AF. Intravenous immunoglobulin treatment in peripheral nerve disorders—indications, mechanisms of action and side-effects. *Curr Opin Neurol* 2000; 13: 575–582.
12. Bril V, Ilse WK, Pearce R, et al. Pilot trial of immunoglobulin versus plasma exchange in patients with Guillain–Barre syndrome. *Neurology* 1996; 46: 100–103.
13. Gajdos P, Chevret S, Clair B, et al. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group. *Ann Neurol* 1997; 41: 789–796.
14. Hahn AF, Bolton CF, Zochodne D, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Brain* 1996; 119(Pt 4): 1067–1077.
15. Mendell JR, Barohn RJ, Freimer ML, et al. Randomized controlled trial of IVIg in untreated chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology* 2001; 56: 445–449.
16. Van der Meche FG, Schmitz PI. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain–Barre syndrome. Dutch

- Guillain–Barre Study Group. *N Engl J Med* 1992; 326: 1123–1129.
17. Fazekas F, Deisenhammer F, Strasser-Fuchs S, et al. Randomised placebo-controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin therapy in relapsing–remitting multiple sclerosis. Austrian Immunoglobulin in Multiple Sclerosis Study Group. *Lancet* 1997; 349: 589–593.
 18. Achiron A, Kishner I, Sarova-Pinhas I, et al. Intravenous immunoglobulin treatment following the first demyelinating event suggestive of multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Neurol* 2004; 61: 1515–1520.
 19. Sorensen PS, Wanscher B, Schreiber K, et al. A double-blind, crossover trial of intravenous immunoglobulin G in multiple sclerosis: preliminary results. *Mult Scler* 1997; 3: 145–148.
 20. Sorensen PS, Fazekas F, Lee M. Intravenous immunoglobulin G for the treatment of lapsing–remitting multiple sclerosis: a meta-analysis. *Eur J Neuro* 2002; 9: 557–563.
 21. Siegel J. The product: all intravenous immunoglobulins are not equivalent. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 78S–84S.
 22. Volume 9-Pharmacovigilance Medicinal Products for Human Use and Veterinary Medicinal Products. Rules governing Medicinal Products in the European Union 2004; 1–385.
 23. Nydegger UE, Sturzenegger M. Adverse effects of intravenous immunoglobulin therapy. *Drug Saf* 1999; 21: 171–185.
 24. Brenner B. Clinical experience with Octagam, a solvent detergent (SD) virus inactivated intravenous gammaglobulin. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14 (Suppl. 15): S115–S119.
 25. Looney RJ, Huggins J. Use of intravenous immunoglobulin G (IVIg). *Best Pract Res Clin Haematol* 2006; 19: 3–25.
 26. Hamrock DJ. Adverse events associated with intravenous immunoglobulin therapy. *Int Immunopharmacol* 2006; 6: 535–542.
 27. Ochs HD, Pinciaro PJ. The Octagam Study Group. Octagam 15%, an intravenous IgG product, is efficacious and well tolerated in subjects with primary immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol* 2004; 24: 309–314.
 28. Brennan VM, Salome-Bentley NJ, Chapel HM. Prospective audit of adverse reactions occurring in 459 primary antibodydeficient patients receiving intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol* 2003; 133: 247–251.
 29. Chapel HM, Spickett GP, Ericson D, et al. The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *J Clin Immunol* 2000; 20: 94–100.
 30. Tcheurekdjian H, Martin J, Kobayashi R, et al. Intrafusion and postinfusion adverse events related to intravenous immunoglobulin therapy in immunodeficiency states. *Allergy Asthma Proc* 2006; 27: 532–536.
 31. Singh-Grewal D, Kemp A, Wong M. A prospective study of the immediate and delayed adverse events following intravenous immunoglobulin infusions. *Arch Dis Child* 2006; 91: 651–654.
 32. Hopkins S, Jolles S. Drug-induced aseptic meningitis. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4: 285–297.
 33. Sekul EA, Cupler EJ, Dalakas MC. Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy: frequency and risk factors. *Ann Intern Med* 1994; 121: 259–262.
 34. Wilhelm G, Schulze H. Massiver Hirninfarkt unter intravenöser Immunoglobulintherapie. *Arzneimitteltherapie* 1997; 15. Jahrgang: 63–64.
 35. Hefer D, Jaloudi M. Thromboembolic events as an emerging adverse effect during

- high-dose intravenous immunoglobulin therapy in elderly patients: a case report and discussion of the relevant literature. *Ann Hematol* 2004; 83: 661–665.
36. Vecchiotti G, Kerl K, Prins C, et al. Severe eczematous skin reaction after high-dose intravenous immunoglobulin infusion: report of 4 cases and review of the literature. *Arch Dermatol* 2006; 142: 213–217.
37. Maetzke J, Sperfeld AD, Scharffetter-Kochanek K, et al. Vesicular and bullous eczema in response to intravenous immunoglobulins (IVIg). *Allergy* 2006; 61: 145–146.
38. Hasford J, Goettler M, Munter KH, et al. Physicians' knowledge and attitudes regarding the spontaneous reporting system for adverse drug reactions. *J Clin Epidemiol* 2002; 55: 945–950.

John Wiley & Sons, Ltd.

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced in any form or by any means without expressed permission from the publisher.