

**А. Г. Исрафилов, М. М. Алсынбаев,
В. А. Трофимов, Л. К. Лаптева**

**ИММУНОГЛОБУЛИН ЧЕЛОВЕКА НОРМАЛЬНЫЙ.
ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ВНУТРИМЫШЕЧНОГО И
ПОДКОЖНОГО ВВЕДЕНИЯ**

Уфа – 2008

УДК 612.017.1

ББК 28.704.4

И 85

Иммуноглобулин человека нормальный. Препараты для внутримышечного и подкожного введения / А. Г. Исрафилов, М. М. Алсынбаев, В. А. Трофимов, Л. К. Лаптева. – Уфа : РИО филиала «Иммунопрепарат» ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ, 2008. – 130 с.

Рецензенты:

Сперанский В.В. – заведующий ЦНИЛ ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава», доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ;

Кулагин В.Ф. – заведующий лабораторией вирусных препаратов филиала «Иммунопрепарат» ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ, доктор медицинских наук, с.н.с., заслуженный врач РБ.

ISBN 5-89938-038-1

© РИО филиала «Иммунопрепарат» ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ, 2008

Список сокращений и условных обозначений

ВВИГ	–	внутривенный иммуноглобулин
ВИЧ	–	вирус иммунодефицита человека
ВМИГ	–	внутримышечный иммуноглобулин
ГНИИСКМБП	–	Государственный научно-исследовательский институт стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов
ГНЦ РАМН	–	Гематологический научный центр Российской академии медицинских наук
ЕД	–	единица действия
ИГ	–	иммуноглобулин
ИГЧН	–	иммуноглобулин человека нормальный
ИД	–	иммунодефицит
ОВИН	–	общая вариабельная иммунная недостаточность
ОСО	–	отраслевой стандартный образец
ПКИГ	–	подкожный иммуноглобулин
ПИД	–	первичный иммунодефицит
РЭС	–	ретикуло-эндотелиальная система
ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ	–	Федеральное государственное унитарное предприятие «Научно-производственное объединение по медицинским иммунобиологическим препаратам «Микроген» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации
ФСП	–	Фармакопейная статья предприятия
СЕЕ	–	European Economic Community – Европейское экономическое сообщество
CFR	–	Code of Federal Regulations – Код федеральных нормативов
ЕР	–	European Pharmacopoeia – Европейская фармакопея
ЕU	–	European Union – Европейский Союз
FDA	–	Food and Drug Administration – Администрация по контролю качества пищевых и лечебных средств
HAV	–	virus hepatitis A – вирус гепатита А
HBV	–	virus hepatitis B – вирус гепатита В
HCV	–	virus hepatitis C – вирус гепатита С
IgA	–	immunoglobulin A – иммуноглобулин А
IgG	–	immunoglobulin G – иммуноглобулин G
IgM	–	immunoglobulin M – иммуноглобулин M

- TRS – Technical Report Series – серии технических докладов
- USP – United States Pharmacopeia – Фармакопея США
- WHO – World Health Organisation – Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ)

Предисловие

Глубокоуважаемые клиницисты (терапевты, хирурги, иммунологи, инфекционисты и пр.), работники контролирующих организаций местного, регионального и национального уровня, специалисты в области стандартизации и метрологии, государственные чиновники и организаторы здравоохранения, работники Фонда обязательного медицинского страхования, Роспотребнадзора и Росздравнадзора!

Перед Вами первая книга из серии «Препараты плазмы крови», посвященная проблемам производства и контроля качества одного из важнейших иммунобиологических препаратов – препарата иммуноглобулина человека нормального для внутримышечного и подкожного введения, относимого к категории жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств, однако, в последнее время в России незаслуженно забытого. Надеемся, что представленные материалы помогут, во-первых, более правильному использованию существующего «классического» препарата иммуноглобулина человека нормального для внутримышечного введения (ВМИГ), будут способствовать повышению его качества до полного соответствия международным требованиям, во-вторых, позволят реабилитировать его в правах и приблизят РФ к внедрению в клиническую практику нового пути его введения – подкожного, что, самое важное, позволит сохранить или продлить жизнь многих больных с различными иммунодефицитами, преимущественного гуморального (антительного) типа.

С благодарностью примем все Ваши замечания и предложения. Просим направлять их Исрафилову А. Г. по адресу: 450014, г. Уфа, ул. Новороссийская, 105, филиал «Иммунопрепарат» ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ (e-mail: azamat105@rambler.ru; azamat1_08@mail.ru). Постараемся учесть их в последующих изданиях книги.

Введение

Препарат «Иммуноглобулин человека нормальный для внутримышечного введения», или внутримышечный иммуноглобулин (ВМИГ), выпускается в Российской Федерации многими предприятиями иммунобиологического профиля и станциями переливания крови.

В 1993 году ВМИГ выпускался 17 предприятиями медико-биологического профиля, находящимися под контролем Государственного НИИ стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им Л. А. Тарасевича, и общий объем выпуска составил 20 млн. доз, а также ВМИГ выпускался 50 станциями переливания крови, общий объем – около 2 млн. доз [Минакова Л.В., Козлова Н.Е., 1993], т.е. наблюдалось десятикратное превышение по объему выпуска первых над вторыми. За прошедшие годы ситуация кардинально не изменилась, и, думается, не изменится даже когда будут достроены крупнейшие производства в Москве, Санкт-Петербурге и Кирове, а, наоборот, произойдет дальнейшая централизация производства. При этом каждый будет выполнять свою функцию – одни заготавливать кровь и плазму, другие – производить препараты. На сегодняшний день ожидать наибольшей отдачи по повышению качества и вирусологической безопасности при заготовке сырья мы можем от станций переливания крови, а при производстве препаратов иммуноглобулинов – в основном от предприятий. Последние и должны решить проблему соответствия препарата международным нормативным требованиям, в первую очередь, требованиям Европейской фармакопеи, предъявляемым к качественным характеристикам препаратов.

Иммуноглобулин человека может применяться внутримышечно, подкожно, а после специальной обработки и внутривенно. Если требования международных нормативных документов к препаратам иммуноглобулинов для внутримышечного и подкожного введения практически едины, и описаны в одних и тех же нормативных документах: «Core SPC for human normal immunoglobulin for subcutaneous and intramuscular use» (ЕМЕА/СРМР/ВРВГ/282/00) и «Note for guidance on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for subcutaneous and intramuscular use» (ЕМЕА/СРМР/ВРВГ/283/00), то требования к препаратам для внутривенного введения имеют от них отдельные принципиальные отличия, связанные с невозможностью

безопасного внутривенного введения экстравазальных препаратов иммуноглобулина. По этой причине препараты иммуноглобулинов для подкожного и внутримышечного введения объединены общим кодом фармакотерапевтической классификации – J06BA01, Иммуноглобулин человека нормальный для экстравазального применения.

Препарат «Иммуноглобулин человека нормальный для внутримышечного введения» содержит широкий спектр антител ко многим возбудителям инфекций и относится к фармакотерапевтической группе «Иммунные сыворотки и иммуноглобулины».

Согласно международной фармакотерапевтической классификации (код АТС или АТХ):

общий код антиинфекционных системных препаратов – J;

общий код иммунных сывороток и иммуноглобулинов – J06;

общий код иммуноглобулинов – J06B, Immunoglobulins;

общий код иммуноглобулинов нормальных человека – J06BA, Normal human immunoglobulins;

общий код иммуноглобулинов нормальных человека для экстравазального применения – J06BA01, Immunoglobulins normal human for extravascular administration.

История разработки препарата иммуноглобулина человека нормального для внутримышечного введения

Исторически целью организации производства препарата иммуноглобулина человека нормального для внутримышечного и подкожного введения была замена им сыворотки (плазмы) переболевших людей и сыворотки иммунизированных животных, используемых для профилактики кори, полиомиелита, гепатита А, краснухи, ветряной оспы и лечения первичных иммунодефицитов [Bruton O., 1952; Janeway C.A., 1970]. Врач O. Bruton (1952) первый с успехом реализовал потенциал фракции иммуноглобулина человека, полученной Коном и сотрудниками [Cohn E.J. et al., 1946], применив подкожно и внутримышечно иммуноглобулин при агаммаглобулинемии для профилактики хронических заболеваний легких – пневмонии и других синопульмонарных бактериальных инфекций, а в 1952–1953 гг. его американские коллеги ввели регулярное использование иммуноглобулина [Weiler C.R., 2004]. В 1956 г. Совет медицинских исследований (Великобритания) распространил внутримышечное применение иммуноглобулина при гипогаммаглобулинемиях и на Великобританию. На более ранний срок указали M. Greenberg et al. (1944), сообщившие о внутримышечном применении иммуноглобулина для профилактики и терапии инфекционных заболеваний уже с конца 1930-х годов.

Иммуноглобулин, как дериват плазмы, отличается от сыворотки и плазмы стабильностью, возможностью хранения в течение длительного времени и, главное, безопасностью [Cohn E.J., 1948]. В качестве метода очистки был выбран оптимальный фракционирующий – этанолом на холоду. Бактерицидность и вируцидность этанола, низкие температуры, использование нескольких спиртовых стадий – все это позволило получать апиrogenный вирусобезопасный препарат из очень сложной фракционируемой смеси [Oncley J. L. et al., 1949]. В настоящее время ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ, с целью обеспечения максимальной вирусологической безопасности выпускаемых препаратов иммуноглобулинов, внедряет дополнительные методы инактивации/удаления вирусов/прионов. Так, филиал «Имбио» переходит на сольвент-детергентный способ, филиал «Иммунопрепарат» – на валидированный ведущими производителями фильтрационного оборудования (фирмы «Millipore», «Pall», «AsahiKASEI») метод нанофильтрации иммуноглобулинов.

От зарубежных препаратов ИГ отечественный существенно не отличается ни по одному параметру качества, в том числе, по безопасности и эффективности, и, следовательно, является аналогичным лекарственным препаратом или дженериком, в отличие от других иммунобиологических препаратов. Фармакологически эквивалентным отечественный препарат иммуноглобулина человека нормального для внутримышечного введения признается на основании идентичности: 1) содержания активного (основного) вещества – иммуноглобулина, как по чистоте – не менее 95 %, так и по содержанию белка – 9,5–16,5 %; 2) нейтрального pH; 3) содержания вспомогательных веществ – используются исключительно только два стабилизатора – глицин и натрия хлорид, как правило, глицин в пределах 0,2–0,3 М, а натрия хлорид – 0,3–0,9 %; 4) лекарственной формы – как правило, жидкая форма (раствор); 5) пути введения – внутримышечный.

Поскольку лекарственные препараты признаются фармакологически эквивалентными, если они содержат одинаковое количество одной и той же активной субстанции (иммуноглобулина – по белку и электрофоретической чистоте) в одной и той же лекарственной форме (только жидкой для внутримышечного введения), отвечают большинству требований одних и тех же или сопоставимых стандартов (представленным ниже требованиями Европейского Союза, Европейской фармакопеи, Федерального регистра США, FDA и ВОЗ), можно с достаточным основанием считать отечественный препарат иммуноглобулина человека нормального для внутримышечного введения фармацевтически эквивалентным зарубежным оригинальным препаратам того же класса.

Об идентичности препаратов иммуноглобулина человека нормального для внутримышечного введения различных производителей говорится в «Consensus document for the diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies» (London, 1995).

**Сужение показаний к клиническому применению
препарата иммуноглобулина человека
нормального для внутримышечного введения.
Замена его препаратом иммуноглобулина
человека нормального для подкожного введения**

Препарат иммуноглобулина человека нормального для внутримышечного введения, лицензированный в РФ отечественными производителями, аналогичен зарубежным препаратам, зарегистрированным в ведущих странах мира и применяемым в основном для профилактики гепатита А и кори, а в некоторых странах и при краснухе, ветряной оспе и для иммунозаместительной терапии (таблица 1).

Таблица 1 – Иммунозаместительная терапия препаратом иммуноглобулина человека нормального для внутримышечного введения

Препарат, нормативная документация, публикация	Применение
1	2
Core SPC for human normal immunoglobulin for subcutaneous and intramuscular use (EMA/CPMP/BPWG/282/00)	Для иммунозаместительной терапии препарат должен вводиться подкожно
Gammanorm / Gamma-globulin Kabi / Gamma-globulin Pharmacia («Octapharma Nordic AB» / «Octapharma France» / «Octapharma GmbH», Швеция)	В исключительных случаях, когда препарат не может быть применен подкожно, низкие дозы Gammanorm могут быть введены внутримышечно. Внутримышечная инъекция должна быть осуществлена врачом или медсестрой. Доза – 100–150 мг/кг (0,6–0,9 мл/кг). Препарат не может быть применен внутримышечно в случае тяжелой тромбоцитопении и при других расстройствах гемостаза. Препарат не предназначен для защиты от гепатита А
GammaStan SD / BayGam / Biogam («Talecris Biotherapies» / «Bayer», США)	Препарат может предупредить тяжелые инфекции. Однако препарат не предупреждает хронические инфекции тканей внешней секреции – респираторного и гастроинтестинального трактов. Профилактика, особенно против инфекций, вызываемых инкапсулированными бактериями, у больных с иммунодефицитами – Bruton-типа; при врожденной агаммаглобулинемии; агаммаглобулинемии, ассоциированной с тимомой, и при приобретенной агаммаглобулинемии. Начальная доза – 1,3 мл/кг массы тела. Затем рекомендуется поддерживающая доза – 0,66 мл/кг (минимум 100 мг/кг) каждые 3–4 недели (или чаще) для поддержания циркулирующего IgG на уровне не менее 2 г/л. Удвоенные дозы применяются в начале терапии. Некоторые больные нуждаются в более частых инъекциях. Максимальная доза составляет от до 30 до 50 мл для взрослого, от 20 до 30 мл для новорожденного и детей первых лет жизни
GammaQuin («Sanquin», Голландия)	Применяется при первичных и вторичных иммунодефицитах и/или при нарушениях образования специфических антител и при терапии инфекций, связанных с этими расстройствами. Рекомендуемая доза – 100 мг (0,66 мл)/кг /4 недели. Первая вводимая доза должна быть удвоена

Продолжение таблицы 1

1	2
Gammar-IM («Centeon» / «Armour Phar. Co.», США), BayGam («Bayer», США)	Рекомендуемая доза – 100 мг (0,66 мл)/кг/3–4 недели. Некоторым больным необходимы более частые инъекции. Первая доза удваивается. Поддерживать концентрацию IgG в плазме на уровне не <2 мг/мл. Не может предупредить хронические инфекции респираторного и кишечного трактов. BayGam может предупредить тяжелые инфекции, особенно вызываемые инкапсулированными бактериями у больных с иммунодефицитами – Bruton-типа, при врожденной агаммаглобулинемии; агаммаглобулинемии, ассоциированной с тимомой, и при приобретенной агаммаглобулинемии
Intragam («NTBS» / «Natal Bioproducts Institute», Великобритания)	Применяется при первичных и вторичных иммунодефицитах. При врожденных ИД – в дозе 0,2–0,5 мл/кг, повторяя введение каждые 4– 8 недель. При транзиторной гипогаммаглобулинемии – в дозе 0,2–0,5 мл/кг, повторяя введение при необходимости
Normal Immunoglobulin-VF («CSL Bioplasma» / «CSL Limited», США/Австралия)	Применяется при врожденных и приобретенных формах первичной гипогаммаглобулинемии, а также при вторичных формах – при лейкемии, нефрозе и острой протеиновой энтеропатии (потеря белка), при тенденциях к рецидивам инфекции. Доза – 0,6 мл/кг/мес. Дополнительная доза может быть введена в течение первого месяца
Liese J.G. et al., 1992	Внутримышечные дозы ИГ <100 мг/кг (0,66 мл/кг) каждые 3 недели оказались неэффективными в предупреждении инфекционных осложнений – бактериальных менингитов, хронических заболеваний легких, бронхоэктазов у больных с X-сцепленной агаммаглобулинемией

Однако, все больше стран, в том числе Швеция и Новая Зеландия, и международных органов контроля в их нормативных документах, таких как «Core SPC for human normal immunoglobulin for subcutaneous and intramuscular use» (EMA/CPMP/BPWG/282/00) и «Note for guidance on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for subcutaneous and intramuscular use» (EMA/CPMP/BPWG/283/00), в инструкциях на препараты Subgam, Gammanorm, Immune globulin (human) USP указывают, что внутримышечное введение является устаревшим или допускается только в исключительных случаях, а также констатируют, что препарат иммуноглобулина человека нормального для внутримышечного введения, в силу ограничений для введения по объему (как правило, не более 5 мл в одно место) и, следовательно, невозможности поддерживать нормальный уровень IgG в крови, не может быть использован в качестве лекарственного средства для иммунозаместительной терапии [Empson M. et al., 2004].

В последнее время для использования препарата ВМИГ нашелся выход – изменить путь введения. Требование о подкожном введении препарата иммуноглобулина человека нормального при иммунозаместительной терапии вошло в соответствующие документы Евросоюза (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) – «Core Summaries of Product Characteristics for

human normal immunoglobulin for subcutaneous and intramuscular use» (ЕМЕА/СРМР/ВРWГ/282/00) и «Note for guidance on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for subcutaneous and intramuscular use» (ЕМЕА/СРМР/ВРWГ/283/00), в инструкции по применению препаратов (таблица 2).

Внутримышечное введение при иммунозаместительной терапии, согласно ЕМЕА/СРМР/ВРWГ/282/00, допускается только в исключительных случаях, когда препарат иммуноглобулина не может быть применен подкожно или внутривенно.

Следует отметить особую возможность использования препарата ИГЧН, а именно: в соответствии с требованиями European Pharmacopoeia, предъявляемыми к препаратам Human varicella immunoglobulin (ЕР, № 0724), Human rubella immunoglobulin (ЕР, № 0617), Human hepatitis A immunoglobulin (ЕР, № 0769), препарат ИГЧН для внутримышечного введения может быть добавлен к препаратам специфических иммуноглобулинов с целью доведения их активности до требуемой путем разведения.

Исходя из изложенного выше, для препаратов ВМИГ в значительной степени сужаются показания к применению. Если в более раннем исследовании I. Quinti et al. (2002) констатировано, что в 16 странах Европы около 90 % больных с иммунодефицитом (по ИГ) получают ВВИГ в стационарных условиях, около 7,5 % больных – ПКИГ, в основном на дому, и только 1,1 % больных – ВМИГ, главным образом в условиях стационара, а в Великобритании ВМИГ не применяется вообще, а только ВВИГ и ПКИГ, то, согласно недавнему исследованию В. Grimbacher (2007), обнаружены еще большие сдвиги в структуре путей применения иммуноглобулина для заместительной терапии в Западной Европе: ВВИГ – 79,0 %, ПКИГ – 18,0 %, ВМИГ – 0,0 %.

Следовательно, примерно за 5 лет более чем в 2 раза увеличилась доля ПКИГ, а ВМИГ с целью иммунозаместительной терапии практически уже не применяется. В настоящее время препарат ВМИГ может быть использован только с целью пре- и постэкспозиционной профилактики в отношении очень узкого ряда инфекционных заболеваний (таблица 3) – кори, гепатита и др., когда достаточно введения очень малого количества иммуноглобулина. Дошло до того, что при сравнительных фармако-экономических исследованиях стали считать данные, полученные при использовании ВМИГ, как исходные до проведения иммунозаместительной терапии иммуноглобулинами больным с первичными иммунодефицитами [Z. Liu et al., 2006], т.е. влияние ВМИГ на уровень IgG в крови признано несущественным.

Таблица 2 – Применение препарата иммуноглобулина человека нормального для внутримышечного введения и его аналогов для профилактики и терапии гепатита А, кори, ветряной оспы и краснухи

Препараты и требования к ним	Гепатит А	Корь *	Ветряная оспа	Краснуха	Примечание
1	2	3	4	5	6
Основные характеристики препарата ИГЧН для подкожного и внутримышечного введения (ЕМЕА/СРМР/ВРWG/282/00)	Для профилактики ИГЧН с активностью ≥ 100 МЕ/мл вводится лицам, контактирующим с больным гепатитом А <2 нед, или находящимся в эндемичных районах <3 мес, в/м в дозе 0,02 мл/кг (3–4 мг/кг) массы тела, предпочтительно в комбинации с вакциной. Для длительно-срочной профилактики гепатита А рекомендуется активная иммунизация				Внутримышечная инъекция ИГЧН должна быть осуществлена врачом или медсестрой. Препарат противопоказан при гиперчувствительности к любому из его компонентов. Нельзя вводить внутривенно. Не вводить в/м при тяжелой тромбоцитопении и других расстройствах гемостаза. При случайном введении препарата в кровеносный сосуд у больного может развиваться шок. Побочные реакции чаще возникают при первом введении, прерывании лечения более чем на 8 недель, переключении на другой препарат иммуноглобулина и при IgA-дефиците – этим больным следует уделить особое внимание. Потенциального осложнения можно избежать при первом медленном введении. Иногда иммуноглобулин человека нормальный может вызвать падение давления крови с анафилактической реакцией даже у больных, которые раньше были толерантны к введению препарата. При подозрении на аллергическую или анафилактическую реакцию следует немедленно прекратить введение препарата. В случае шока применить стандартную противошоковую процедуру. Иммунизация живыми вакцинами против краснухи, паротита и ветряной оспы может проводиться через 3 месяца после введения иммуноглобулина. Для кори этот период может продлиться до года, поэтому необходимо проверить антительный статус.

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5	6
					<p>После инъекции иммуноглобулина транзиторное увеличение содержания различных антител у пациентов в крови, за счет введенных антител, может приводить к ошибкам при постановке серологических тестов. Пассивная трансмиссия антител к эритроцитарным антигенам, например, к антигенам А, В и D, может интерферировать с некоторыми серологическими тестами (количество ретикулоцитов, гаптоглобин и реакция Кумбса). Клинический опыт применения иммуноглобулина говорит о том, что можно не опасаться вредных воздействий его на течение беременности, или на плод и новорожденного. При внутримышечном введении биодоступность замедляется до 2–3 суток. Разрушаются IgG и IgG-комплексы в клетках РЭС. Перед использованием препарат должен быть выдержан до достижения им температуры тела или комнатной. Любой неиспользованный продукт или остатки препарата должны быть уничтожены в соответствии с национальными требованиями. Раствор препарата должен быть прозрачным или слабо опалесцирующим. Нельзя использовать растворы мутные или имеющие осадки</p>
<p>Руководство по клиническим испытаниям ИГЧН для подкожного и</p>	<p>Для ВМИГ с активностью ≥ 100 МЕ/мл данные по клинической эффективности при регистрации препарата не требуются. При экстренной профилактике лиц с возможным</p>				<p>По другим показаниям к применению (исключение – гепатит А) требуются релевантные клинические данные. Все случаи побочных реакций при клинических испытаниях должны быть зарегистрированы, о них сообщают в соответствующие контролирующие организации. Данные о безопасности при клинических испытаниях, не отмеченные в показаниях по применению, могут быть использованы как данные поддержки. При регистрации препарата для внутримышечного</p>

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5	6
внутри-мышечного введения (ЕМЕА/СРМР/ВРВГ/283/00)	контактом <2 нед, при состоявшемся (точно установленном) контакте с больным гепатитом А рекомендуется применять иммуноглобулин в комбинации с вакциной				введения данные по его эффективности не требуются при применении с целью заместительной терапии при синдромах первичного иммунодефицита и при миеломе или хронической лимфатической лейкемии с тяжелой вторичной гипогаммаглобулинемией и рецидивах инфекции. При профилактике гепатита А должны быть представлены все доступные данные о побочных реакциях, в противном случае должен быть осуществлен постмаркетинговый надзор за краткосрочной толерантностью (давление, частота пульса, температура, частота дыхания и мониторинг других побочных реакций) в течение повторного введения и после первых трех месяцев применения нового препарата у пациентов, включенных в фармакокинетическое исследование
Gamma-Stan S/D, Bay Gam, Biogam («Talecris Biotherapeutics» / «Bay-er», США)	Профилактически ВМИГ вводится до (предэкспозиционная инъекция) или сразу после (постэкспозиционная инъекция) контакта с больным гепатитом А. Эффект наивысший при введении до и как можно раньше после контакта. ВМИГ не показан лицам с клиническими проявлениями гепатита А или при продол-	ВМИГ может предупредить или модифицировать корь у восприимчивых лиц (не вакцинированных и не болевших раньше корью), при контакте с больными <6 суток. Особенно показан ИГ контактным на дому, в частности, детям младше 1 года, имеющим наивысший риск возникновения осложнений. Иммунокомпромиссным детям нельзя вводить живые вакцины, включая и коревую; им ИГ вводится немедленно. Если ВМИГ введен ребенку старше 1 года, то коревая вакцина вводится не раньше, чем через 3 месяца, когда титры противокоревых антител исчезнут. Для профилактики или ослабления	Иммуносупрессивным больным лучше вводить противозостерный ИГ. Если такого ИГ нет в наличии, то Gamma-Stan (Bay Gam, Biogam), введенный быстро в/м в дозе от 0,6 до 1,2 мл/кг, также может модифицировать	Целесообразность профилактического использования ИГ на ранней стадии беременности ставится под сомнение. ИГ, введенный в/м в дозе 0,55 мл/кг, может улучшить состояние женщины, которой не показан аборт из-за наличия медицинских	Не используется для профилактики или терапии краснухи, полиомиелита, эпидемического паротита, ветряной оспы. Отпускается без рецепта. Препарат может вводиться только в госпитале или клинике. Вводить внутримышечно, предпочтительно в переднебоковую область бедра (детям и новорожденным) и в дельтовидную мышцу плеча. В ягодичную область (верхний наружный квадрант) не следует вводить из-за риска возможного повреждения седалищного нерва (избегать центральной области). Дозы ИГ, превышающие 10 мл, должны быть поделены на две или более частей и введены в разные места, чтобы уменьшить болезненность и дискомфорт. Введения доз больше 20 мл, даже взрослым, следует избегать. Препарат до применения проверяется на отсутствие посторонних частиц и изменение цвета. Не показан пациентам с

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5	6
	<p>жительности контакта >2 недель. Рекомендуется доза 0,02 мл/кг при семейных, домашних и установленных контактах и лицам, находящимся в эндемичных районах <3 мес; 0,06 мл/кг (повторять каждые 4–6 мес) – при нахождении там ≥ 3 мес. Если используется комбинированная постэкспозиционная профилактика – активная и пассивная иммунизация, то для обеспечения защиты в течение длительного срока первая доза инактивированной вакцины против гепатита А вводится параллельно с ИГЧН, но разными шприцами и в разные места. Беременность не является противо-</p>	<p>тяжести заболевания ИГ вводится в дозе 0,25 мл/кг лицам, контактирующим с больными корью <6 суток. Иммунокомпромиссным (установленный или предполагаемый диагноз лимфомы, лейкемии, генерализованного рака или иммунодефицитных расстройств, или получающим терапию кортикостероидами или другую иммуносупрессивную терапию – антиметаболиты, алкилирующие агенты, радиационная терапия) и неиммунизированным контактным детям – 0,5 мл/кг (максимум 15 мл) ИГ немедленно. Больным, получающим заместительную терапию ВМИГ или ВВИГ в дозе 100 мг/кг и больше в течение 3 нед до контакта с больным корью, нет необходимости дополнительно внутримышечно вводить препарат иммуноглобулина</p>	заболевание	<p>противопоказаний: может снизить вероятность инфекции и повреждения плода. Постэкспозиционная профилактика проводится в течение 72 ч после контакта</p>	<p>аллергией или астмой, имеющим нормальный уровень иммуноглобулина. GammaSTAN S/D не следует использовать без консультации с врачом больным с тяжелой тромбоцитопенией или любым расстройством свертывания крови, которым противопоказаны внутримышечные инъекции; при дефиците IgA; больным с системной аллергической реакцией на применение препаратов иммуноглобулина человека в анамнезе. Препарат не должен вводиться внутривенно из-за опасности возникновения тяжелых побочных реакций, а также подкожно и внутрикожно. До инъекции верните обратно плунжер шприца, чтобы убедиться, что Вы не попали в сосуд; если присутствует кровь или необычного цвета жидкость, то делать инъекцию нельзя. Игла должна быть вытащена и шприц выброшен. Новая инъекция ИГ должна быть сделана в иное место новым шприцом и новой иглой. Кожные пробы не делаются. У большинства людей интрадермальная инъекция концентрированного раствора ИГ вызывает локализованное воспаление, которое ошибочно может быть интерпретировано как аллергическая реакция. В действительности, это не аллергия, а скорее локализованное раздражение ткани химической природы. Ошибочная интерпретация результатов таких тестов может заставить врача отказаться от применения ИГ для лечения пациента, у которого нет в действительности аллергической реакции. Истинная аллергическая реакция на введение ИГ человека чрезвычайно редка, но эпинефрин всегда должен быть в наличии для введения при появлении аллергических симптомов. Возможны побочные реакции – локальная боль, плотность в месте</p>

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5	6
	показанием к вакцинации против гепатита А				введения, сыпь, отечность. Во время и в течение 3 мес после введения ИГ нельзя применять живые вакцины против кори, эпидемического паротита, краснухи и MMR (кори, паротита и краснухи). Препарат не рекомендуется применять пациентам с аллергией или астмой, имеющим нормальный уровень иммуноглобулина G
Gamma-Quin («Sanquin», Голландия)	Взрослые и дети старше 5 лет. Профилактика при продолжительности контакта с больным не более 1 недели (члены семьи, установленные связи, военные контакты) и для направляющихся в эндемичные районы. Если продолжительность пребывания ≥ 3 мес, то рекомендуется вакцинация. Для профилактики и ослабления течения заболевания – 0,02 мл/кг. Для профилактики лицам, странствующим в течение 1 мес, рекомендуется доза 0,02 мл/кг, до 6 нед – 0,03 мл/кг,	Профилактика и ослабление течения заболевания у контактных лиц (не позднее 1 недели). Особенно ИГ показан контактным детям в возрасте меньше 1 года. Для профилактики или ослабления течения заболевания – 0,25 мл/кг. ИммунокомпромиSSIONным и неиммунизированным контактным детям – 0,5 мл/кг массы тела, как можно раньше			Рекомендуется вводить препарат как можно глубже внутримышечно и медленно. В течение срока хранения допускается слабая мутность или небольшой осадок. Препарат, из-за наличия мертиолята в мультидозовой фасовке (15 мл), не показан детям младше 6 лет, беременным и кормящим матерям. При дозах более 5 мл рекомендуется введение ИГ в несколько мест. При геморрагическом диатезе рекомендуется подкожный путь введения. Иммунизация живыми вакцинами против кори, краснухи, паротита, ветряной оспы может проводиться только спустя 3 мес после введения иммуноглобулина, как и применение иммуноглобулина возможно лишь через 3–4 нед после введения этих вакцин. Препарат до применения должен быть выдержан до достижения им температуры тела. Препарат противопоказан больным с дефицитом IgA, имеющим к нему антитела. Противопоказан при гиперчувствительности к ингредиентам препарата, таким как мертиолят, при форме выпуска 15 мл во флаконе. При переключении с какого-либо препарата иммуноглобулина на GammaQuin, и, наоборот; при решении ввести препарат при дефиците IgA необходим строгий клинический контроль. В случае наличия в анамнезе атипичной реакции на введение крови или препаратов крови возможно развитие на препарат анафилактической реакции, поэтому

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5	6
	<p>свыше 6 недель .– до 3 месяцев – 0,06 мл/кг массы тела</p>				<p>предпочтительно не использовать препарат, а при неотложных показаниях он может быть применен только под строжайшим клиническим контролем. При возникновении мягких побочных реакций, таких как сыпь, могут быть применены антигистаминные препараты и кортикостероиды. В случае возникновения серьезных побочных реакций, например, анафилактического шока, применение препарата немедленно прекращается, после чего внутривенно (не внутримышечно!) вводят кортикостероиды и адреналин. Мягкие реакции, такие как крапивница, снимаются антигистаминными препаратами и кортикостероидами</p>
<p>Gammar IM («Centeon» / «Armour Phar. Co», США)</p>	<p>Контактным лицам вводится в дозе 0,02 мл/кг. Профилактическая доза для направляющихся в эндемичные районы на срок ≥ 3 мес – 0,06 мл/кг (повторять каждые 4–6 месяцев), <3 до 1 мес – 0,02 мл/кг. Не показан лицам с клиническими проявлениями гепатита А или при контакте более двух недель. Эффект профилактики выше, когда ИГ приме-</p>	<p>Для профилактики или ослабления течения заболевания при продолжительности контакта <6 сут – 0,25 мл/кг, восприимчивым иммунокомпромиссным детям – немедленно 0,5 мл/кг (максимум – 15 мл). Вакцина и препарат ИГ не должны вводиться одновременно. Особенно показан ИГ контактными на дому, в частности, детям младше 1 года, имеющим наивысший риск развития осложнений. Если дети старше 1 года и уже получили ИГ, то коревая вакцина может быть введена лишь спустя 3 мес, когда титры противокоревых антител исчезнут. Иммунокомпромиссные контактные дети не должны получать живую коревую (и любую другую живую) вакцину, им немедленно должен вводиться иммуноглобулин</p>	<p>Если противозостерного ИГ нет в наличии, то Gammar IM в дозе 0,6–1,2 мл/кг вводится немедленно</p>	<p>Целесообразность профилактического использования препарата на ранней стадии беременности ставится под сомнение. Однако ИГ в дозе 0,55 мл/кг улучшает состояние женщины, которой не показан аборт из-за наличия медицинских противопоказаний: снижает вероятность инфекции и повреждения</p>	<p>Препарат может вводиться только медиками-практиками. Не вводить в вену или подкожно. Препарат должен до применения визуально проверяться на наличие взвешенных частиц и изменение цветности, при наличии – не использовать. Не встряхивать. Вводить внутримышечно, предпочтительно в переднебоковую область бедра и дельтовидную мышцу плеча, в верхненаружный квадрант ягодицы. Дозы больше 10 мл должны быть поделены на две или более частей для введения в несколько мест, чтобы уменьшить болезненность и снизить дискомфорт. Ягодичная область не рекомендуется из-за риска повреждения седалищного нерва (избегать центральной области). Иммунизация живыми вакцинами против кори, краснухи, паротита может проводиться спустя 3 мес после введения иммуноглобулина. Если эти вакцины были введены менее 14 сут до или в течение 6 мес после введения иммуноглобулина, то необходимо ревакцинироваться или проверить эффективность вакцинации. Так как внутривенное</p>

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5	6
	<p>няется до или сразу после контакта с больным гепатитом А.</p>			<p>плода</p>	<p>введение может вызвать серьезные побочные реакции, в частности, анафилаксию, то после введения иглы внутримышечно, осторожно отведите плунжер шприца обратно для проверки, не попали ли Вы в сосуд. Препарат не должен вводиться пациентам с тяжелой тромбоцитопенией и с нарушением свертывания крови (гемофилия), которым противопоказаны внутримышечные инъекции; при IgA-дефиците. Противопоказан лицам с наличием в анамнезе анафилаксии или тяжелого системного ответа на препараты иммуноглобулина человека для внутримышечного и/или внутривенного введения. Особое внимание должно быть уделено лицам с системной аллергической реакцией на иммуноглобулин в анамнезе. Проконсультируйтесь с врачом или фармацевтом об опасности совместного применения ИГ с препаратами, которые могут быть опасны для почек, например, с аминогликозидами, в частности с гентамицином. Кожные тесты (внутрикожные) противопоказаны. Не показан пациентам с аллергией или астмой, имеющим нормальный уровень иммуноглобулина. Не рекомендуется для профилактики и терапии полиомиелита и эпидемического паротита. Хотя системные реакции при внутримышечном введении препарата иммуноглобулина редки, должен быть в наличии эпинефрин для снятия острых симптомов. Лабораторные и/или клинические тесты могут быть периодически поставлены для оценки эффективности или побочных реакций. Препарат держать недоступным для детей и домашних животных</p>

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5	6
Intragam («NT-BS» / «Natal Bioproducts Institute», Великобритания), Beriglobin («ZLB Behring GmbH» / «Hoechst» / «Aventis-Behring», США / Германия)	Пред- и пост-экспозиционная профилактика (при продолжительности контакта менее 1 недели). Защита – минимум 3 мес. Предэкспозиционная профилактика для странствующих лиц при продолжительности контакта <3 мес – 0,02 мл/кг, >3 мес – 0,06 мл/кг каждые 4–6 мес. Постэкспозиционная профилактика – 0,02–0,04 мл/кг	Профилактика и ослабление течения заболевания у восприимчивых лиц при контакте не более 1 недели. Контактным – 0,20–0,25 мл/кг (максимум – 15 мл). Иммунокомпромиссным детям – 0,5 мл/кг (максимум – 15 мл)			Если требуется специфический препарат, то гипериммунный иммуноглобулин предпочтительней нормального Intragam. Соотношение риск/выгода должно быть рассмотрено для пациента при наличии в анамнезе дефицита IgA или тяжелой анафилактической реакции на препараты плазмы крови. Внутримышечный препарат нельзя вводить внутривенно. Дозы более 5 мл должны делиться и вводиться в несколько мест. Анафилактическая реакция может развиваться, если этот внутримышечный препарат введен внутривенно – немедленно начать противошоковое лечение, включая введение адреналина. Бериглобин не используется для профилактики или лечения краснухи, полиомиелита, эпидемического паротита (свинки), или при аллергии или астме у больных с нормальным содержанием иммуноглобулинов. Внутримышечное введение запрещено пациентам с кровотечением. Применение живых вакцин против кори, краснухи, паротита, ветряной оспы должно быть отложено на 3 месяца после введения иммуноглобулина
Immune Globulin (Human) USP (Massachusetts Public Health Laboratories, США)	Предэкспозиционная профилактика – введение ИГ в дозе 0,02 мл/кг (максимум 2 мл) обеспечивает защиту на 1–2 мес, в дозе 0,06 мл/кг (максимум 5 мл, повторять каждые 5 месяцев) – на 3–5 месяцев лицам:	Постэкспозиционная профилактика. Иммуноглобулин может предупредить или модифицировать инфекцию, если введен в сроки <6 сут после контакта. Он рекомендуется восприимчивым пациентам с противопоказанием к MMR-вакцине, особенно с повышенным риском осложнений при коревой инфекции: восприимчивым беременным женщинам; иммунокомпромиссным лицам (не ВИЧ-инфицированным), -которые не	Не показан	Не показан	Порядок работы: 1 Обеспечить пациента, родителя или законного представителя копией утвержденной информации о препарате и ответить на любые вопросы. 2 Проверить наличие листка-вкладыша по применению препарата. Ознакомиться с противопоказаниями. 3 Ввести ИГ внутримышечно согласно рекомендованным правилам. 4 Применение ИГ и других вакцин. А) Инактивированные вакцины. ИГ может быть применен одномоментно, или при любом интервале до, или после, с любой инактивированной вакциной, включая вакцину против гепатита А. Б) Живые вакцины. Если

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5	6
	<p>1) находящимся в районах с высокой или промежуточной эндемичностью (исключение: США, Австралия, Канада, Япония, Новая Зеландия, Западная Европа): а) ≤ 2 лет; б) аллергия к компонентам вакцины против гепатита А; в) поездка на срок <4 нед после получения первой дозы вакцины;</p> <p>2) занимающимся ежедневным уходом – рекомендуется неиммунизированным лицам в течение 6 нед после регистрации последнего случая.</p> <p>Постэкспозиционная профилактика – 0,02 мл/кг для невакцинированных лиц при контакте ≤ 14 сут:</p> <p>1) домашний и половой контакт с лицами, у которых серологически подтверждено</p>	<p>сильно иммуносупрессированы; восприимчивым бессимптомным ВИЧ-инфицированным (CD4+ – >200), если продолжительность контакта составила 3–6 сут (если ≤ 3 сут, то применяют MMR-вакцину); новорожденным в возрасте <1 года; лицам с анафилактическими реакциями на неомидин или желатину; лицам с другими противопоказаниями к коревым вакцинам.</p> <p>Неиммунокомпромиссным контактным лицам – в дозе 0,25 мл/кг (максимум 15 мл), иммунокомпромиссным контактным лицам – в дозе 0,5 мл/кг (максимум 15 мл)</p>			<p>возможно, то ИГ не должен применяться одновременно с MMR-вакциной или вакциной против ветряной оспы. Если же ИГ применяется одновременно, или спустя ≤ 2 нед после вакцины, из-за неизбежной экспозиции с заболевшим, то индуцированный вакциной иммунитет может быть поставлен под угрозу. Эти вакцины должны быть введены подальше от места введения ИГ. Лица должны быть провакцинированы или протестированы на сероконверсию ≥ 3 мес позднее. Если MMR-вакцина или вакцина против ветряной оспы дана раньше препарата ИГ, то задержите его введение на срок ≥ 2 недели, если это возможно. Если ИГ введен раньше, то необходим интервал 3 мес при дозах 0,02–0,06 мл/кг, 5 мес – при дозе 0,25 мл/кг, 6 мес – при дозе 0,50 мл/кг. В) ИГ может быть введен с любым интервалом при приеме вакцины против полиомиелита, брюшного тифа или желтой лихорадки внутрь (через рот). 5 Желательно наблюдать в течение 15–20 мин за возможным развитием аллергических реакций. 6 Лекарства и персонал должны быть наготове в случае развития реакций гиперчувствительности немедленного типа. 7 Сообщите о клинически значимых побочных реакциях через систему отчетности о побочных реакциях. 8 ИГ должен применяться при достижении им комнатной температуры (от 18 до 22 градусов Цельсия). Не более 5 мл в одно место взрослым и детям старшего возраста; детям младшего возраста и новорожденным – 1–3 мл. Если введение осуществляется в ягодичную область, то только в верхний наружный квадрант, игла должна быть направлена вперед во избежание повреждения седалищного нерва</p>

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5	6
	<p>наличие HAV; 2) весь коллектив и обслуживающий персонал центров ежедневного ухода или ухода на дому, если имеется: а) ≥ 1 случая гепатита А, распознанного у детей или у персонала; б) ≥ 2 случаев гепатита А у домочадцев в центрах обслуживания (в центрах, которые не обеспечивают уход за детьми в подгузниках, ИГ только контактным в классных комнатах. Когда возникает вспышка, охватывающая ≥ 3 семей, ИГ должен быть введен членам семей, имеющих детей в подгузниках); 3) все обращающиеся за продуктами питания по месту жительства, если у одного из них диагностирован</p>				

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5	6
	<p>гепатит А. При этом введение ИГ постоянным клиентам (покупателям) не рекомендуется, но может быть сделано, если:</p> <p>а) работающий с продуктами питания во время инфекции брал в руки пищу до или после приготовления и имел понос или не соблюдал гигиенические требования; б) постоянный посетитель может быть идентифицирован и пролечен при сроке ≤ 14 сут после контакта;</p> <p>4) ИГ должен быть предусмотрен для близкого контактных: в случаях обнаружения HAV в школах, госпиталях или в иных рабочих условиях; если эпидемиологическое обследование указывает на распростра-</p>				

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5	6
	нение HAV среди студентов и в школе, или среди пациентов, или между пациентами и персоналом госпиталя				
Subgam («Bio Products Laboratory», Великобритания)	Не лицензирован для профилактического использования, так как титр <100 МЕ/мл. ИГЧН рекомендуется для контактов, когда заболевание (обычно выявляется появлением желтухи) началось более недели тому назад. Он может быть эффективен в течение 2 нед с момента выявления для предотвращения заболевания гепатитом А, или может снизить тяжесть инфекции, если прошло >2 нед после выявления. В частности, целесообразно совместное применение вакцины и ИГЧН у лиц, имеющих– г	Не лицензирован для профилактического использования. Более эффективен в течение 72 ч, но может быть эффективен в течение 6 суток. Предупреждает заболевание или ослабляет его течение: 1) у иммунокомпromиссных контактных; 2) у беременных женщин (должен быть введен матери при подтвержденном или эпидемиологически связанном случае; может ослабить инфекцию у матери, но нет доказательств, что это предотвращает потерю плода); 3) у новорожденных в возрасте менее 12 месяцев. Дозы: в возрасте <1 года – 250 мг; 1–2 лет – 500 мг; ≥ 3 лет – 750 мг. Иммуноглобулин должен быть как можно скорее введен после контакта детям в возрасте 6–8 мес, при контакте на дому, при подтвержденном или эпидсвязанном случае, или при особой причине опасаться заболевания корью (например, недавно перенесенное тяжелое заболевание). Для новорожденных этой возрастной группы при контакте вне дома или в случаях, когда диагноз менее определенный, как		Не лицензирован для профилактического использования. Риск внутриматочной трансмиссии вируса краснухи зависит от гестационного возраста: <11 нед – 90 %; от 11 до 16 нед – 20 %; >16–20 нед – минимальный риск глухоты; >20 нед – риск не возрастает. Постэкспозиционная профилактика ИГ должна быть использована, когда нельзя прерывать беременность при наличии доказанной инфекции. ИГ	Внутримышечная инъекция может быть сделана только врачом или медсестрой. Subgam не должен вводиться внутримышечно в случае тяжелой тромбоцитопении и при других расстройствах гемостаза. Не использовать раствор мутный или с осадком. Препарат не должен вводиться внутривенно, так как возможны тяжелые реакции. Полиомиелит – иммуноглобулин применяется на том основании, что может предупредить или модифицировать виремию и уменьшить возможность паралича. Но нет доказательств, что это дает эффект. Показания: 1 Subgam предотвращает заболевание или ослабляет тяжесть его течения у иммуносупрессивных лиц, которым ошибочно была дана живая полиомиелитная вакцина, у детей и взрослых скомпроментированным иммунитетом, которые имели контакт с выделителем вируса. Каждую неделю берутся образцы стула у иммуносупрессированных лиц. Если вирус полиомиелита дает рост в любом образце, то каждые три недели вводят ИГ до получения отрицательных результатов в двух случаях. Домашние контактные лица должны помнить о соблюдении гигиенических процедур во избежание экспозиции иммуносупрессированных лиц к выделяемому вирусу полиомиелитной вакцины на период от 4 до 6 недель. 2 Subgam предотвращает заболевание или

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5	6
	<p>высокий риск тяжелого течения гепатита А из-за наличия хронических заболеваний печени, или из-за возраста, или из-за иммунодефицита (и по этой причине не отвечающих на вакцину). Точно определено, что вакцинация предпочтительнее в большинстве случаев, за исключением тех, когда установлена непреносимость компонентов вакцины (например, пищевых), введение запоздало (прошло >1 нед с момента появления симптомов), и когда применение ИГЧН предпочтительнее. В возрасте <10 лет вводят 500 мг ИГЧН в/м, ≥ 10 лет – 750 мг</p>	<p>альтернатива вакцинация MMR-вакциной может обеспечить более длительную защиту. Новорожденным с 9 мес должна быть дана MMR-вакцина. Введение ИГ обычно не требуется новорожденным при возрасте их <6 мес, так как они имеют материнские антитела. При наличии серьезной иммуносупрессии ИГ должен быть введен даже при наличии документированной вакцинации. Лица, получающие ВВИГ в дозе как минимум 100 мг/кг в течение 3 недель до контакта, оказываются защищенными</p>		<p>не предупреждает инфекцию у контактных, но может уменьшить выраженность клинических симптомов, что, возможно, снизит риск для плода</p>	<p>ослабляет тяжесть его течения у иммуносупрессивных лиц, которые контактировали с лицами, получившими случайно живую полиомиелитную вакцину [Immunoglobulin ... , 2007]</p>

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5	6
<p>Normal Immuno-globulin VF («CSL Bioplasma» / «CSL Limited», США / Австралия</p>	<p>1 Профилактическое применение ИГЧН рекомендуется при контакте с больным продолжительностью <7 сут:</p> <p>1) семейным контактным, не болевшим гепатитом А или не имеющим серологического подтверждения наличия иммунитета к вирусу; 2) для всех контактных с общим источником экспонирования, когда пища или вода идентифицированы как общий источник инфицирования для многих случаев гепатита А (для длительной защиты вводят ИГ в дозе 0,06 мл/кг массы тела каждые 5 мес, для краткосрочной защиты вводят в дозе 0,03 мл/кг); 3) при установленном контакте –</p>	<p>Показан при контакте с больным < 7 сут в дозе 0,2 мл/кг. Рекомендован детям до 6-месячного возраста, чьи матери не болели корью, детям в возрасте от 6 месяцев до 3 лет, которые не вакцинированы против кори и иммуносупрессивным контактным лицам</p>		<p>Может предупредить или модифицировать течение заболевания у восприимчивых контактных лиц, если вводится в течение 72 ч после контакта, но не предупреждает вирусемии. Нельзя полагать, что он может предупредить врожденные уродства, вызванные краснухой у восприимчивых беременных в течение первого триместра</p>	<p>Рекомендуется восприимчивым лицам, находившимся в контакте с больным, не иммунизированным против полиомиелита, в дозе 0,3 мл/кг. Введенный иммуноглобулин экскретируется в грудное молоко, однако, не известно применение с данной целью препаратов иммуноглобулинов. Не может применяться внутривенно из-за возможных анафилактических реакций. Инъекция должна быть сделана внутримышечно. Следует после внутримышечного введения иглы осторожно отвести плунжер шприца обратно, чтобы проверить, не попали ли Вы в сосуд. Препарат должен быть введен под особым вниманием пациентам с системной аллергической реакцией на препараты иммуноглобулина человека в анамнезе. В случае шока лечение должно осуществляться согласно руководству по противошоковой терапии. Препарат противопоказан лицам с изолированным дефицитом IgA (за исключением, если они были протестированы и не имеют циркулирующих анти-IgA-антител), а также лицам с тяжелой тромбоцитопенией или любой патологией свертывания крови, которым противопоказаны внутримышечные инъекции.</p> <p>Применение живых противовирусных вакцин, например, против кори и полиомиелита, должно быть отсрочено на три месяца после введения иммуноглобулина, а иммуноглобулин не должен вводиться в течение 2 недель после применения живых вакцин. Инактивированные вакцины могут вводиться одновременно с иммуноглобулином, но разными шприцами, и это не влияет на активную иммунизацию, как это делается в случае ран, угрожаемых по столбняку. После введения иммуноглобулина может происходить</p>

Окончание таблицы 2

1	2	3	4	5	6
	<p>в дозе 0,06 мл/кг; 4) персоналу учреждений при эндемии гепатита А (0,06 мл/кг на момент занятости, если риск сохраняется каждые 6 месяцев), но активная иммунизация является более подходящей при наличии достаточного времени в 7–10 сут для формирования активного иммунитета.</p> <p>2 При нахождении в эндемичных районах: <3 мес – 0,03 мл/кг, ≥3 мес – 0,06 мл/кг (каждые 4–6 мес);</p> <p>3 Профилактическое применение не рекомендовано при контакте в школах и офисах, на заводах или в больницах</p>				<p>транзиторное увеличение уровня различных антител у пациента в крови за счет введенных, что может результироваться в ошибочных позитивных результатах серологического тестирования. Гиалуронидаза и/или любой местный анестетик могут быть по желанию введены вместе с препаратом ИГ одним шприцом. При появлении мутности или осадка препарат не должен использоваться. Так как препарат не содержит консерванта, то должен применяться немедленно после открытия флакона (вскрытия ампулы)</p>

* Препарат ВВИГ при введении контактным иммунокомпромиссным лицам в дозе 100–400 мг/кг защищает от кори в течение 3 недель [Measles, 1997]. Препарат ИГЧН (USP31–NF26) для внутримышечного введения не стандартизован в отношении титров антител против HBsAg и поэтому может быть использован для профилактики вирусного гепатита В только в том случае, когда специфический иммуноглобулин против гепатита В недоступен.

Таблица 3 – Иммунозаместительная терапия (схемы применения и дозы, показания, противопоказания) препаратом иммуноглобулина человека нормального для подкожного введения согласно требованиям EMEA (EMA/CPMP/BPWG/282/00; EMA/CPMP/BPWG/283/00) и инструкций по применению препаратов

Препарат	Насыщающая доза, г/кг	Поддерживающая доза, г/кг	Применение
1	2	3	4
Core Summaries of Product Characteristics for human normal immunoglobulin for subcutaneous and intramuscular use (EMA/CPMP/BPWG/282/00)	Стартовая доза как минимум 0,2–0,5 г/кг	После достижения состояния равновесной (постоянной) концентрации IgG в плазме крови вводить ежемесячно ИГЧН в дозе 0,4–0,8 г/кг. Остаточное содержание IgG (перед введением) должно быть измерено для определения нужной дозы и интервалов	<p><i>Заместительная терапия.</i> При заместительной терапии препарат должен вводиться подкожно. Иммунозаместительная терапия у детей и взрослых проводится при синдромах ПИД, таких как:</p> <ul style="list-style-type: none"> - врожденная агаммаглобулинемия и гипогаммаглобулинемия; - общий переменный иммунодефицит; - тяжелый комбинированный иммунодефицит; - субкласс-дефициты IgG с рекуррентными инфекциями. <p>Заместительная терапия при миеломе или хронической лимфатической лейкемии с тяжелой вторичной гипогаммаглобулинемией и рекуррентными инфекциями.</p> <p>Лечение на дому должно начинаться под наблюдением врача, имеющего опыт лечения больных с иммунодефицитами. Дозы должны быть подобраны индивидуально, в зависимости от фармакокинетики и клинического ответа. Больной должен быть проинструктирован как пользоваться портативным насосом и проводить инфузии, как вести ежедневные записи о ходе лечения и определять случаи тяжелых побочных реакций.</p> <p><i>Противопоказания:</i> гиперчувствительность к любому из компонентов препарата; нельзя вводить внутривенно; не вводить внутримышечно при тяжелой тромбоцитопении и других расстройствах гемостаза. При случайном введении препарата в кровеносный сосуд у больного может развиваться шок. Обратит внимание на возможность побочных реакций при первом применении препарата, в течение всего периода введения, 60 минут после окончания первого введения и 20 мин при последующих введениях. Побочные реакции чаще возникают при первом введении, прерывании лечения на срок более 8 недель, при переключении на другой препарат иммуноглобулина, при IgA-дефиците; и эти пациенты должны быть под особым вниманием. Потенциального осложнения можно избежать при первом введении, если вводить препарат медленно. Редко ИГЧН может вызывать падение давления крови с анафилактической реакцией даже у лиц, которые раньше были толерантны к введению иммуноглобулина. При подозрении на аллергическую или анафилактическую реакцию следует прервать введение. В случае шока применить стандартную противошоковую процедуру.</p> <p><i>Взаимодействие с другими медицинскими препаратами.</i> Иммунизация живыми вакцинами против кори, краснухи, паротита, ветряной оспы может проводиться спустя 3 месяца после введения иммуноглобулина. Для кори этот период может продлиться до года, поэтому необходимо проверить антительный статус до иммунизации. После инъекции иммуноглобулина транзитное увеличение титра различных антител у пациентов в крови, за счет введенных антител, может приводить к ошибкам при оценке результатов серологических тестов. Пассивная трансмиссия антител к эритроцитарным антигенам, например, к А, В и D, может интерферировать с некоторыми серологическими тестами (количество ретикулоцитов, уровень гаптоглобина, результаты реакции Кумбса).</p>

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4
			<p>Клинический опыт применения препаратов иммуноглобулинов говорит о том, что нет опасности неблагоприятного воздействия их на течение беременности, плод и новорожденного. Перед использованием препарат должен быть выдержан до достижения им температуры тела или комнатной. Любой неиспользованный продукт или остатки препарата должны быть уничтожены в соответствии с национальными требованиями. Раствор препарата должен быть прозрачным или слабо опалесцирующим. Не использовать растворы мутные или имеющие осадки</p>
<p>Note for guidance on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for subcutaneous and intramuscular use (EMA/CPMP/BPWG/283/00)</p>	<p>Начальная обработка препаратами ВВИГ/ПКИГ осуществляется, как правило, в клинике, до достижения состояния равновесной концентрации IgG в сыворотке крови</p>	<p>После осторожного отбора больных для лечения на дому и тренировочного периода, лечение может быть продолжено на дому</p>	<p>Эффективность. Заместительная терапия осуществляется подкожным введением иммуноглобулина. При введении ИГ подкожно, в отличие от внутривенного введения, редко возникают системные побочные реакции, снижается стоимость лечения и обеспечивается более высокое качество жизни. Иммунозаместительная терапия проводится при синдромах первичного иммунодефицита, таких как:</p> <ul style="list-style-type: none"> - врожденная агаммаглобулинемия и гипогаммаглобулинемия; - общий переменный иммунодефицит; - тяжелый комбинированный иммунодефицит; - субкласс-дефициты IgG с рекуррентными инфекциями. <p>Заместительная терапия при миеломе или хронической лимфатической лейкемии с тяжелой вторичной гипогаммаглобулинемией и рекуррентными инфекциями. Иммуноглобулин человека для подкожного введения применяется для заместительной терапии у детей. Когда в инструкции имеется указание о детях, то должны быть включены данные о безопасности и эффективности применения препарата у детей младше 12 лет.</p> <p>Новый препарат. При регистрации нового препарата ИГ данные по его клинической эффективности при подкожной иммунозаместительной терапии должны быть получены от больных, включенных в фармакокинетическое исследование.</p> <p>Фармакокинетика. Для подтверждения фармакологической активности и эффективности ПКИГ необходимо представить фармакокинетические данные (при еженедельном введении препарата) от 15 больных с гипо- и агаммаглобулинемиями, из которых 10 больных с первичным иммунодефицитом; нет необходимости в группе сравнения. Фармакокинетическое исследование проводится при еженедельном введении препарата. Если предложены различные дозы иммуноглобулина, то дизайн фармакокинетического исследования должен включать их все. Для пациентов, получающих ВВИГ или ПКИГ, документирование уровня IgG и введения препарата должно проводиться более 3 месяцев – до начала применения нового препарата ПКИГ/ВМИГ. В течение 3 месяцев после введения препарата ПКИГ/ВМИГ уровни IgG должны измеряться еженедельно и интервалы лечения записываться, чтобы получить данные за 6 недель после достижения равновесной концентрации IgG новым препаратом. Все полученные значения показателей должны быть сравнены со значениями показателей при введении более «раннего» препарата. Если дело обстоит не так, необходимо официальное фармакокинетическое исследование.</p> <p>Эффективность заместительной терапии при синдромах первичного иммунодефицита и миеломе или хронической лимфатической лейкемии с тяжелой вторичной гипогаммаглобулинемией и рекуррентными инфекциями. Данные по клинической эффективности препарата ПКИГ должны быть представлены от больных, включенных в фармакокинетическое исследование. Дополнительно данные</p>

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4
			<p>по эффективности должны быть получены от не менее 10 детей. Все больные должны наблюдаться более 6 месяцев. Должны быть включены данные по применению препарата на дому. Больные должны подвергаться мониторингу в соответствии с интервалами применения препарата; клинические данные должны документироваться и включать частоту инфекций, использование антибиотиков, осложнения. Информация должна быть об отборе подходящих больных, о длительности и типе тренировочного периода для терапии на дому. Когда препарат имеет показания к применению у детей, должны быть представлены данные по эффективности и безопасности для детей младше 12 лет.</p> <p>Безопасность. Все побочные реакции при клиническом изучении должны быть записаны, независимо от показаний, у всех больных в соответствии с «Structure and content of clinical study report» (CPMP/ICH/137/95 E3), и задокументированы либо лечащим врачом, если больной лечится в клинике, либо больным, если лечение проводится на дому. <i>Оценка безопасности должна включать:</i> 1) мониторинг краткосрочной толерантности (давление крови, частота пульса, температура, частота дыхания и мониторинг побочных реакций) с повторными интервалами в течение и после первых трех месяцев применения нового препарата у больных, включенных в фармакокинетическое исследование; 2) все побочные реакции, встречающиеся до конца изучения. Они должны быть зарегистрированы лечащим врачом в клинических условиях или больным при лечении на дому. Реакции по месту введения (местные реакции) должны быть зарегистрированы. Данные по безопасности должны быть получены минимум от 30 больных, включая детей, наблюдаемых от 3 до 6 месяцев, включая больных с регулярным мониторингом на дому и больных, наблюдаемых в фармакокинетическом исследовании.</p> <p><i>Вирусологическая безопасность:</i> сыворотки от каждого больного, включенного в клиническое испытание, полученные до начала лечения, должны храниться при температуре минус 70 °С, для возможного будущего тестирования. Использование методов удаления/инактивации вирусов согласно «Note for Guidance on virus validation studies: the design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses» (EMA/CPMP/BWP/268/95) и «Note for guidance on plasma-derived medicinal products» (EMA/CPMP/BWP/269/95) должно быть отражено. Эти процедуры высоко эффективны в отношении оболочечных вирусов. Должно быть изучено влияние их на активность и биологические характеристики препарата. Если значительное влияние на активность не может быть исключено, то должны быть предоставлены данные по эффективности, безопасности, фармакокинетики при первичных иммунодефицитах. Клинические испытания, в отличие от доклинических испытаний, не считаются подходящими для исследования безопасности препарата по отношению к оболочечным и безоболочечным вирусам. Однако заявитель должен представить все доступные данные, полученные при клинических испытаниях.</p> <p><i>Изменения в производственном процессе авторизованного препарата – «модифицированный продукт».</i> Эффекты воздействия изменений в производственном процессе (например, стадии вирусинактивации или очистки) на биологические характеристики и активность препарата должны быть изучены. Биологические и фармакокинетические данные – ключевой элемент активности и безопасности препаратов ПКИГ/ВМИГ. Важно включить полные данные о целостности антител и их функций. Если значительное влияние на активность иммуноглобулина не может быть исключено, то данные по фармакокинетики, безопасности и эффективности при первичном иммунодефиците должны</p>

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4
			<p>быть представлены. Если биологические свойства, данные по фармакокинетике и безопасности «модифицированного продукта» не отличаются от аналогичных у ранее зарегистрированного препарата, то потребности в проведении клинических испытаний нет. Если же отличаются, то препарат рассматривается как новый и требуется проведение полных клинических испытаний. Любое новое показание к применению требует предоставления полных данных по эффективности и безопасности, как для нового препарата. Модифицированным продуктом называется изменение производственного процесса (дополнительные процедуры удаления/инактивации вирусов, очистки) авторизованного (зарегистрированного) препарата. Требования к общей безопасности, вирусологической безопасности модифицированного продукта должны быть такие же, как требования к ним ранее зарегистрированного препарата. Требования к фармакокинетике модифицированного продукта такие же, как к фармакокинетике нового продукта. Новым продуктом считается продукт, подвергаемый маркетинговой авторизации (регистрации)</p>
<p>Gamma-norm («Octapharma», Франция)</p>	<p>Общепринятая доза – 0,2–0,5 мл/кг. 1 При ПИД – 100–150 мг/кг/нед (0,6–0,9 мл/кг), доводя до 5,2–9,6 г/л IgG в плазме (220–465 мг/кг/мес.). Детям – 80–100 мг/кг/нед. 2 При вторичных ИД – 50 мг/кг/нед</p>	<p>Ежемесячная доза 0,4–0,8 г/кг, слагающаяся из 80–100 мг/кг/нед</p>	<p>Терапевтические показания – согласно EMEA/CPMP/BPWG/282/00. Опытный врач при лечении больных с иммунодефицитом должен сам провести первое введение и осуществлять внимательнейший мониторинг в дальнейшем. Доза должна быть индивидуально подобрана для каждого больного в зависимости от фармакокинетики и клинического ответа. Препарат может вводиться в несколько инфузионных мест одновременно. Уровень IgG в плазме (сыворотке) крови должен мониториться для определения доз и интервалов введения. Общая доза – 0,6 мл (100 мг)/кг/нед. Начальная скорость – не более 10 мл/ч для каждого шприцевого насоса. При хорошей толерантности скорость может быть постепенно увеличиваться на 1 мл/ч/насос каждые 3–4 нед – до максимума 40 мл/ч при использовании двух насосов. Обратить особое внимание (тщательный мониторинг за любыми симптомами) на возможность побочных реакций при первом применении препарата (особенно в первый час введения), в течение всего периода введения и 20 минут после окончания введения; при IgA-дефиците; в случае переключения на другой иммуноглобулиновый препарат или при длительном перерыве в лечении – более 8 недель. Осложнений можно избежать при первом введении, если вводить препарат медленно. Редко иммуноглобулин может индуцировать падение давления крови с анафилактической реакцией даже у пациентов, ранее толерантных к иммуноглобулину. При случайном попадании препарата в сосуд может развиваться шок. Введение на дому должно начинаться опытным врачом, который обязан обучить больного технике введения препарата. У больного должны быть инструкции по использованию портативного насоса и инфузионной техники, дневник записи хода лечения и побочных реакций. Подозрение на реакции аллергического или анафилактического типа требует безотлагательного прекращения инъекции. В случае шока должно быть осуществлена стандартная противошоковая процедура. Биодоступность – максимальная концентрация в крови на четвертые–шестые сутки, практически не отличается от концентрации при внутримышечном введении на вторые–третьи сутки. Данные клинических испытаний показали поддержание нормального уровня IgG при введении препарата в дозе 100 мг/кг/нед. Препарат противопоказан при непереносимости любого его компонента. Не вводить внутривенно, так как может развиваться шок. После вскрытия ампулы (флакона) препарат должен использоваться немедленно. Препарат до применения должен быть выдержан до достижения им температуры тела или комнатной. Не использовать мутный препарат или имеющий осадок.</p>

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4
			<p>В исключительных случаях, когда препарат нельзя ввести подкожно, низкие дозы могут быть введены внутримышечно. Препарат иммуноглобулина может снижать/нарушать, как минимум на 6 недель и до 3 месяцев, эффективность живых аттенуированных вакцин, таких как вакцины против кори, краснухи, эпидемического паротита, ветряной оспы, поэтому должен быть интервал 3 месяца между лечением препаратом и последующей прививкой. При кори этот период может растянуться до года, поэтому перед прививкой необходимо проверить антительный статус. Пассивный перенос с препаратом антител к антигенам эритроцитов, например, к А, В и D, может интерферировать с серологическими тестами (количество ретикулоцитов, уровень гаптоглобина, результаты реакции Кумбса). Клинический опыт применения препаратов иммуноглобулина показывает, что можно не бояться неблагоприятного воздействия его на течение беременности, на плод и новорожденного</p>
<p>Gamma-Quin («Sanquin», Голландия)</p>	<p>50 мг/кг/нед (0,3 мл/кг/нед)</p>	<p>Нет доступных данных</p>	<p>При а- и гипогаммаглобулинемиях рекомендуется использование подкожного пути из-за введения больших объемов. Препарат при геморрагическом диатезе применяется подкожно. Скорость введения насосом – 2–3 мл/ч. За счет более постепенного высвобождения из подкожного депо максимальный уровень IgG приходится на 4–6-е сутки, в отличие от внутримышечного введения – на 2–4-е сутки. В случае поддерживающих доз п/к введение, по сравнению с в/м, характеризуется малыми колебаниями концентрации иммуноглобулина G. При рекомендуемых дозах в/м введение поддерживает уровни IgG 2–3 г/л, а п/к – 4–6 г/л. Достижение данных концентраций IgG в плазме крови может существенно снизить частоту и тяжесть инфекций. Равновесие между экстра- и интраваскулярным пространством достигается за 3–5 суток. Полупериод жизни IgG приблизительно 21 сутки</p>
<p>Subcuvia («Baxter BioScience», США)</p>	<p>0,2–0,5 г/кг (1,25 мл)/кг. Ежедневная доза – 100–150 мг/кг</p>	<p>Ежемесячная доза – 0,4–0,8 г/кг</p>	<p>Начальная рекомендуемая скорость введения препарата – 10 мл/ч/насос. При хорошей толерантности скорость может увеличиваться на 1 мл/ч/насос с каждым последующим применением. Максимальная рекомендуемая скорость – 20 мл/ч/насос. Максимальная доза для одной зоны инъекции – 15 мл. Поддерживать концентрацию IgG у больного минимально в диапазоне 7,24–7,86 г/л</p>
<p>Subgam («Bio Products Laboratory», Великобритания)</p>	<p>Стартовая доза – 0,2–0,5 г/кг (200–500 мг/кг). Ежедневная доза – 100–200 мг/кг, обычно вводится в дозе 100 (90–115) мг/кг один–два раза в неделю</p>	<p>Ежемесячная доза – 0,4–0,8 г/кг</p>	<p>Препарат доступен только при выписывании врачом. Одна фасовка используется только для одного больного. Для заместительной терапии препарат вводится подкожно. Врач, имеющий опыт лечения больных с иммунодефицитом, должен сам провести первое введение и осуществлять внимательнейший мониторинг в дальнейшем. Подкожное введение осуществляется во фронтальную область живота и/или бедра. Объем вводимого препарата зависит от возраста больного и объема подкожной ткани. Шприцевой насос проверяется, устанавливается скорость введения препарата для конкретного больного. Препарат должен иметь перед использованием температуру тела или комнатную. Не допускается использовать мутный раствор препарата или имеющий осадок. Выбирается подходящий размер шприца (по объему), который раствором препарата ИГ асептически заполняется. Подключите «бабочку» или другую инфузионную систему к первичному тубингу с раствором. Протрите место инъекции и вставьте иглу в подкожную ткань. Проверьте, что конец иглы не находится в кровеносном сосуде. Включите насос. Начальная скорость должна быть не более 10 мл/ч для каждого шприцевого насоса. При хорошей толерантности она может увеличиваться, с ежедневным интервалом, на 2 мл/ч для каждого шприцевого насоса, до максимума 20 мл/ч. Для уменьшения времени введения препарат может вводиться в несколько мест одновременно. Когда</p>

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4
			<p>прозвучит сигнал об окончании инфузии, удалите иглу. Обратите внимание на возможность побочных реакций при первом применении препарата, в течение всего периода введения и после окончания первого введения – в течение 60 минут, при последующих – в течение 20 мин; при IgA-дефиците; в случае переключения на другой ИГ-препарат или при прерывании лечения на восемь и более недель. Этих осложнений можно избежать при введении препарата медленно. Если Вы во время введения препарата почувствовали себя плохо, то введение следует немедленно прекратить. Если имеется возможность определить уровень IgA в крови, то Ваш врач обязан сделать это до введения препарата. Введение на дому должно начинаться опытным врачом, который обязан обучить пациента правильному введению препарата. У пациента должны быть инструкции по использованию портативного насоса и инфузионной техники, дневник записи хода лечения и возникающих побочных реакций. При подозрении на реакцию аллергического или анафилактического типа немедленно прекратить введение препарата. В случае шока должна быть осуществлена стандартная противошоковая процедура. Биодоступность – максимальная концентрация в крови на третьи–четвертые сутки, практически не отличается от максимальной концентрации на вторые–третьи сутки при внутримышечном введении. Цель – поддержать концентрацию IgG на уровне ≥ 6 г/л у взрослых и ≥ 4 г/л у детей. Данные клинических испытаний показали поддержание нормального уровня IgG при введении препарата в дозе 100 (90–115) мг/кг/нед. Исследование острой токсичности на животных (крысы и мыши) в приблизительно 10-кратной терапевтической дозе – 1250 мг/кг не позволило выявить летального действия. Препарат противопоказан при гиперчувствительности к любому его компоненту. Препарат нельзя вводить внутривенно – при случайном введении может развиться шок. Вы должны сообщить врачу о любых прививках, которые делали или собираетесь сделать. Вакцинация против кори, краснухи, паротита, ветряной оспы, как минимум, должна проводиться на 3 месяца позже. Вы должны сообщить врачу, когда в последний раз получали данный (или подобный) препарат, чтобы предупредить ложные результаты клиническо-лабораторного исследования вашей крови</p>
<p>Vivaglobin («ZLB Behring GmbH» / «Hoechst» / «Aventis-Behring», США / Германия)</p>	<p>Обычная стартовая доза – 0,2–0,5 г/кг (1,3–3,1 мл/кг) делится на несколько дней. Максимальная начальная ежедневная доза – 100–150 мг/кг</p>	<p>Ежемесячная доза – 0,4–0,8 г/кг (2,5–5,0 мл/кг), ежедневная – 0,1–0,2 г/кг (100–200 мг/кг/нед) при достижении нормальной постоянной кон-</p>	<p>Препарат применяется только по назначению врача. Рекомендуется начать применение препарата Vivaglobin после регулярных инфузий внутривенного иммуноглобулина. До каждой инфузии проводите визуальную инспекцию каждого флакона на отсутствие изменения цвета и наличия частиц в растворе с помощью осторожного поворачивания флакона (не встряхивать!). Препарат должен быть прозрачным, бесцветным и до слабо-коричневого цвета. Если раствор мутный или содержит частицы, или не содержит защитного колпачка, или закончился срок годности, то препарат нельзя использовать. До применения на дому Вы должны быть проинструктированы и потренированы врачом или медсестрой, но решение принимает врач. Вам также будет показано как вести дневник или журнал лечения (необходимо брать его с собой при каждом посещении врача), и что необходимо делать, если возникнет тяжелая побочная реакция. Вам будет сказано, какой тип оборудования Вы будете использовать (в том числе тип амбулаторного инфузионного насоса), указаны места введения, сообщены дозы препарата и интервалы введения. Записывайте в дневнике лечения ежедневно каждую вводимую дозу и номер серии препарата, чтобы врач мог проконтролировать. Если Вы в чем-то сомневаетесь, то обратитесь к врачу для большей полноты советов и большей тренировки, прежде чем начнете самостоятельное введение препарата на дому. Вы должны вводить Vivaglobin только в присутствии взрослого человека,</p>

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4
		<p>центрации IgG в крови. Дозы и интервалы могут быть скорректированы с учетом желаемого клинического эффекта и концентрации IgG в крови</p>	<p>который наблюдает за Вами (за возможным развитием побочных реакций) как в течение всего процесса введения, так и еще 20 минут после окончания введения, а если это первое применение препарата, то и все 60 минут после введения. Сообщайте доктору о любых необычных реакциях немедленно. Подождите, пока флакон с препаратом не прогреется до комнатной температуры (20–25 °С) или температуры тела (но не выше 37 °С), держа флакон в руках до тех пор, пока не почувствуете отсутствие холода при прикосновении. Вымойте и просушите Ваши руки. Удалите колпачки с флаконов. Протрите резиновые пробки спиртовыми тампонами, позвольте высохнуть. Используя асептическую технику, присоедините иголку к шприцу. Обратным движением плунжера шприца наберите в шприц столько воздуха, сколько его равно объему препарата, который Вы собираетесь вводить. Флакон с препаратом устанавливаете на ровную поверхность, в центр пробки флакона вкалываете иглу, затем вводите воздух во флакон. Далее, оставляя иглу шприца во флаконе, осторожно переворачиваете флакон, набираете препарат в шприц и удаляете заполненный шприц. Снимите иглу со шприца, заполненного препаратом. Повторите эти процедуры, если требуется много флаконов, чтобы достичь назначенной дозы препарата. Используйте шприц, чтобы движением поршня набрать указанное Вам количество препарата. Установите шприц в портативном насосе. Обеспечьте такое присоединение шприца, трубок, Y-соединения, игл, чтобы в них не остался воздух при заполнении препаратом. Продезинфицируйте места инъекций антисептическим раствором, используя круговые движения и от центра двигаясь наружу. Места инъекций должны быть продезинфицированы и подсушены. Возьмите складку кожи между двумя пальцами и вставьте иглу в подкожную ткань, проверьте сразу, что Вы случайно не оказались в кровеносном сосуде. Для этого подключите стерильный шприц к концу начальной трубки введения, мягко возьмите плунжер шприца обратно, посмотрите и убедитесь в отсутствии крови в трубке введения. Если Вы увидели кровь, то удалите и выбросьте иглу и трубку введения. Повторите с начала все ступени, используя новую иглу, новую трубку, новое место введения. Обеспечьте безопасное расположение иглы в месте введения, закрепив стерильной марлей или прозрачной повязкой на месте введения. Вводите препарат как можно быстрее после того, как он набран в шприц. После окончания введения выключите насос. Удалите иглы из мест введения и выбросьте неиспользованный раствор препарата и другие принадлежности (иглы, шприцы и пр.) согласно процедурам биобезопасности, рекомендованным провайдером, врачом. Уход за насосом после использования осуществляйте согласно инструкции завода-изготовителя. Препарат должен вводиться медленно (убедитесь в этом!), портативный насос программировать корректно! Начальная скорость введения – 10 мл/ч, максимальная – 22 мл/ч. Максимальная доза для одной зоны инъекции, одного насоса – менее 15 мл. Дозы больше, чем 15 мл, делятся, а затем вводятся одномоментно в разные места (минимум – на расстоянии 2 дюйма – 5,1 см) двумя или более насосами, или используя Y-соединение. Препарат вводится подкожно, предпочтительно в области живота, бедер, ягодиц, верхней части руки – в их жировые ткани. Фактически область введения необходимо менять еженедельно. Никогда не вводите Vivaglobin, когда Вы один. Если Вы думаете, что у Вас возникла тяжелая побочная реакция, то немедленно прекратите введение препарата и обратитесь к врачу.</p>

Окончание таблицы 3

1	2	3	4
			<p>Нельзя вводить препарат в кровеносные сосуды. Как и все иммуноглобулины, он противопоказан пациентам с наличием в анамнезе (истории болезни) анафилаксии или системной реакции на любой препарат иммуноглобулинов, больным с IgA-дефицитом (<0,05 г/л). Мониторинг тяжелых побочных реакций должен вестись в клинических условиях, т.е. препарат должен вводиться в медицинских учреждениях при следующих условиях: начало иммуноглобулинотерапии; переключение на другой бренд; перерыв в введении препарата превысил 8 недель. Vivaglobin может быть причиной падения давления крови совместно с шоковой реакцией. В этом случае немедленно прекратите введение препарата и проведите необходимое лечение. Vivaglobin содержит до 1,5 мг натрия в 1 мл раствора. Пожалуйста, учитывайте это, если Вы используете натрий-контролируемую диету. При замене ВВИГ на ПККИГ начальная еженедельная доза определяется умножением на 1,37 предварительной дозы ВВИГ и делением на число недель однократного введения ВВИГ. Например, если ВВИГ применялся 1 раз в 3 недели, то доза делится на три части. Поддерживать концентрацию IgG у больного минимально на уровне 5,0 г/л. Если Вам необходима прививка против кори, то необходимо прежде проверить уровень противокоревых антител до назначения прививки. Если Вам необходима (предстоит) вакцинация против кори, краснухи, паротита, ветряной оспы, то сообщите врачу, что Вам вводили Vivaglobin, так как после применения препарата ИГ вакцинацию можно проводить только через три месяца. Вы должны посещать врача регулярно, чтобы он проверял у Вас корректность дозы препарата по мере потери IgG. Нельзя использовать препарат, если он мутный или содержит осадок/частицы. После вскрытия флакона препарат должен быть использован немедленно</p>

Препарат иммуноглобулина человека нормального в настоящее время для иммунозаместительной терапии применяется исключительно подкожно.

Сравнение инструкций по применению конкретных препаратов ИГ и нормативных требований к препарату иммуноглобулина человека нормального для внутримышечного введения согласно ЕМЕА показало близость рекомендаций по дозам и интервалам применения. Для профилактики и модификации (ослабления) течения кори безоговорочно можно использовать внутримышечно препарат иммуноглобулина человека нормального в дозе 0,25 мл/кг массы тела контактными лицам при продолжительности контакта не более 5 суток, а в дозе 0,5 мл/кг – иммунокомпромиссным и неиммунизированным контактными лицам.

Применение специфического иммуноглобулина существенно снижает объемы вводимого препарата [Barandun S. et al., 1975], что особенно важно при внутримышечном введении – из-за болезненности в месте введения при объеме, превышающем 5 мл. Так, если детям в возрасте от 1 года до 3 лет при профилактике ветряной оспы специфический противозостерный иммуноглобулин (активность не менее 100 МЕ/мл согласно ЕР, № 0724) вводится из расчета 0,1 мл/кг массы тела, то ИГЧН – 0,2 мл/кг, т.е. в 2 раза больше. Схожая ситуация наблюдается и в отношении кори: если специфический иммуноглобулин (активность не менее 50 МЕ/мл согласно ЕР, № 0397) вводится из расчета 0,05–0,10 мл/кг, то ИГЧН – из расчета 0,20–0,30 мл/кг, т.е. в несколько раз больше. Следовательно, применение специфического препарата при конкретной инфекции, по сравнению с применением препарата иммуноглобулина человека нормального, не только более эффективно, но и более физиологично и безболезненно из-за существенного снижения объема вводимого препарата.

Однако, в РФ до сих пор нет многих специфических препаратов иммуноглобулинов (противозостерного, противокраснушного, против гепатита А и др.) из-за отсутствия планирования и финансирования НИР по созданию подобных отечественных препаратов.

Эффективность и безопасность применения препарата иммуноглобулина человека нормального для внутримышечного введения с целью профилактики гепатита А, кори и краснухи констатируется в многочисленных публикациях, в том числе и в официальных изданиях ведущего учреждения США – Центра по контролю инфекционной заболеваемости (Centers for Disease Control) [Centers ... , 1981, 1989, 1990, 1999].

Профилактика кори осуществляется на основании высокого содержания противокоревых антител в препарате иммуноглобулина. Пассивная защита против кори эффективна у лиц с иммунологическими расстройствами (СПИД, иммуносупрессивная терапия), а также у лиц, не иммунизированных коревой вакциной. Согласно рекомендациям Centers for Disease Control (1989), иммуноглобулин показан для восприимчивых домашних контактных при высоком риске возникновения осложнений, и тем, кому противопоказана вакцинация живой коревой вакциной – детям в возрасте менее года, беременным женщинам и иммунокомпромированным лицам. Правда, поскольку в докладе Комитета экспертов ВОЗ (Женева, 1966) отмечалось, что титр противокоревых антител в 10 различных препаратах внутримышечного иммуноглобулина даже в одной стране варьировал значительно – от 70 до 300 МЕ/мл, то необходимо проводить в РФ ежегодный мониторинг за титром противокоревых антител в препаратах внутримышечного иммуноглобулина. Кроме значительной вариабельности титров антител в готовых препаратах ИГ, наблюдается, по данным D. Scott (2005), непрерывное падение титров противокоревых антител у населения США в связи со снижением заболеваемости из-за осуществления программы экстенсивной иммунизации. Все это поставило вопрос не только о противокоревой эффективности иммуноглобулина, но и далеко идущие вопросы перед федеральным регистром США (CFR) о допустимом уровне противокоревых антител в готовом препарате (если в инструкции по применению препарата рекомендуется введение его при кори) и выборе более стандартных антител для контроля препарата иммуноглобулина человека нормального, менее зависимого от эндемичности заболевания и проводимой иммунизации.

Эффективность применения препарата иммуноглобулина в предупреждении клинических проявлений гепатита А до и в течение двух недель после контакта с больным составляет, по данным R. Ward et S. Krugman (1962), от 85 до 90 %, и в значительной степени зависит от продолжительности контакта и задержки с применением препарата. Восприимчивость к гепатиту А восстанавливается спустя 4–5 месяцев после введения препарата иммуноглобулина. На фоне применения препарата иммуноглобулина, по данным J. Stokes et J.R. Neefe (1945), может развиваться субклиническая вирусемия. При дефиците препарата иммуноглобулина человека нормального можно использовать препараты противостолбнячного иммуноглобулина и иммуноглобулина против гепатита В, имеющие сравнимый уровень антител к гепатиту А [Lutwick L.I., Wu E.H., 1991].

Эти данные требуют необходимости проведения широкомасштабных исследований по определению титров антител – специфических и аутоантител в зависимости от специфичности препарата, что позволит дать более точные рекомендации по применению препаратов иммуноглобулина различной специфичности по непрямым показаниям.

Следует подчеркнуть, что профилактика гепатита А может осуществляться только двумя препаратами иммуноглобулинов: препаратом специфического иммуноглобулина человека против гепатита А (с активностью не менее 600 МЕ/мл согласно ЕР, № 0769) и препаратом иммуноглобулина человека нормального при условии активности его не менее 100 МЕ/мл согласно ЕМЕА/СРМР/ВРWГ/282/00 (таблица 4).

Таблица 4 – Объем профилактических доз иммуноглобулина человека нормального для внутримышечного введения лицам, выезжающим в эндемичные по гепатиту А районы, согласно инструкции по применению препарата GammaQuin

Масса тела, кг	Доза ИГЧН при продолжительности пребывания в эндемичном районе, мес		
	до 1	1,0–1,5	>1,5–3,0
Менее 25	1 мл	1 мл	2 мл
Св. 25 до 50	1 мл	2 мл	3 мл
Св. 50 до 80	2 мл	4 мл	5 мл
Св. 80	2 мл	4 мл	5 мл

Однако, как уже отмечалось, в РФ отечественного препарата специфического иммуноглобулина против гепатита А нет, а препарат иммуноглобулина человека нормального не имеет подтвержденного достаточного уровня антител к гепатиту А – не менее 100 МЕ/мл.

Зарубежные препараты иммуноглобулина человека нормального для экстравазального применения

Аналогами препарата «Иммуноглобулин человека нормальный для внутримышечного введения» отечественного производства являются следующие зарубежные препараты иммуноглобулина человека для экстравазального применения наиболее известных фирм – национальных и мировых лидеров производства препаратов из плазмы крови человека:

- 1 Gamma-globulina humana pasteurizada («Grifols», Испания);
- 2 Gammanorm / Kabiglobulin / Gammaglobulin Kabi / Gammaglobulin Pharmacia («Octapharma Nordic AB» / «Pharmacia-Upjohn» / «Pfizer Ltd», Швеция / США);
- 3 GammaQuin («Sanquin», Голландия);
- 4 Gammar-IM («Centeon» / «Armour Phar. Co», США)
- 5 Gamma globulina ludzka («Biomed», Wytwornia Surowic I Szczepionek w Warszawie);
- 6 GammaStan SD / Gammastan IM / BayGam / Biogam («Talecris Biotherapeutics» / «Bayer», США);
- 7 Gamma 16 % solution («Merieux MSD», Франция);
- 8 Globuman Berna I.M. / Moruman Berna / Measles Immunglobulin («Swisspharm» / «Swiss Serum and Vaccine Institute», Швейцария);
- 9 Human gamma Kedrion / Gamma glob («Kedrion», Италия);
- 10 Human immunoglobulin intramuscular («Hualan Biological Engineering», Китай);
- 11 Human normal immunoglobulin / Liberim IM («Scottish National Blood Transfusion Service», Великобритания);
- 12 Humani normalni imunoglobulin inj. im 16 % («ITK Srbije», «SCG» – Сербия);
- 13 IgPro20 («CSL Behring», Германия) – 20 % белок, стабилизированный пролином;
- 14 Immune Globulin (Human) USP («Massachusetts Public Health Biologic Laboratories», США);
- 15 Intragam («NTBS» / «Natal Bioproducts Institute», Великобритания);
- 16 Normal human immunoglobulin – NHIG / Normal Immunoglobulin-VF («CSL Bioplasma» / «CSL Limited», США / Австралия);
- 17 Purimmun («Armour-Pharma» / «Centeon L.L.C.», США);
- 18 Subcuvia / Gammabulin Lyo Immuno / Gammabulin A Immuno («Baxter BioScience», США);
- 19 Subgam («Bio Products Laboratory», Великобритания);

20 Vimimune™ (IM Normal) – VI Intramuscular Immunoglobulin (Normal) («SNBTS», Великобритания);

21 Vivaglobin / Beriglobin («ZLB Behring GmbH» / «Hoechst» / «Aventis-Behring», США / Германия).

По разбросу цен препараты иммуноглобулина человека нормального для экстравазального введения можно поделить условно на две основные группы (таблица 5).

Таблица 5 – Стоимость препаратов иммуноглобулина для подкожного и внутримышечного введения различных производителей

Наименование препарата	Производитель	Стоимость 1,0 г препарата по белку, руб. (в валюте)	Кратность превышения стоимости ИГЧН, раз	Ценовая группа
Иммуноглобулин человека нормальный, в/м	Филиал «Имунопрепарат» ФГУП НПО «Микроген» МЗ РФ	217,33 руб./г	1,00	I
Gamma globulin (Gammar IM)	«Centeon» / «Armour Phar. Co.», США	534,24 руб./г (34,11 \$/10 мл)	2,46	
Vivaglobin Berhing	«ZLB Behring GmbH» / «Hoechst» / «Aventis-Behring», США / Германия	931,16 руб./г (42,78 €/10 мл, Франция)	4,29	
Subcuvia	«Sokande Baxter Medical AB», США	962,07 руб./г (44,20 €/10 мл, Франция); 1432,86–1569,49 руб./г (624,00–683,50 SEK/10 мл, Швеция); 1912,38 руб./г (59,20 £/10 мл, Великобритания)	4,43 (минимальная), 8,80 (максимальная)	II
Beriglobin P	«Aventis Behring GMBH», Германия	1343,83 руб./г (83,2 \$/10 мл)	6,18	
Gammanorm	«Octapharma Nordic AB», Швеция	1445,55–1785,79 руб./г (649,20–802,00 SEK/10 мл, Швеция)	6,65 (минимальная), 8,22 (максимальная)	
GammaStan / BayGam	«Talecris Biotherapeutics» / «Bayer», США	1711,45 руб./г, (105,96 \$/10 мл)	7,88	
Subgam	«Bio Products Laboratory», Великобритания	1809,00 руб./г (56 £/10 мл, Великобритания)	8,32	

Возмещение затрат на препарат иммуноглобулина человека нормального для внутримышечного и подкожного введения в США

Возмещение расходов на оплату препарата иммуноглобулина для подкожного введения (ПКИГ) в США производится по трем основным программам: HOPPS – Система проспективной оплаты медицинского ухода за амбулаторными больными госпиталей (таблица 6); Medicare – Медицинский уход, части А и В; Medicaid – Медицинский сервис. В дополнение к этому, оплату проводят также и частные страховщики, различные организации.

Таблица 6 – Коды, согласно общей процедуре кодирования (программе обеспечения) системы здравоохранения США (HCPCS), применяемые при возмещении затрат на препарат иммуноглобулина человека нормального для подкожного введения

Код	Описание затрат
J1562 HCPCS (раньше J7799)	Инъекция иммуноглобулина подкожно (100 мг – 1 учетная единица)
A4221 HCPCS	Инфузионный комплект и необходимые поставки (в неделю не более 1 раза)
E0779 HCPCS (раньше E0780)	Неэлектрический шприцевый насос
K0552 HCPCS	Шприц
90772 CPT	Терапевтическая, профилактическая или диагностическая инъекция; подкожно или внутримышечно (только для стационарных больных госпиталей)
96521 CPT	Заполнение и обслуживание портативного насоса (только для стационарных больных госпиталей)
279.00 ICD-9	Гипогаммаглобулинемия
279.04 ICD-9	Агаммаглобулинемия (X-Linked Bruton's Disease)
279.05 ICD-9	Иммунодефицит с повышенным уровнем IgM
279.2 ICD-9	Тяжелый комбинированный иммунодефицит или тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН) – Severe Combined Immunodeficiency (SCID)
279.06 ICD-9	Общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН) – Common Variable Immunodeficiency (CVID)

Возмещение рассчитывается, исходя из средней цены препарата (ASP) плюс 6 % (ежеквартальное обновление). Согласно общей процедуре кодирования системы здравоохранения США (HCPCS), установлен единый код возмещения затрат на ПКИГ – J1562 для клиник, амбулаторий, госпиталей, врачебных офисов (поликлиник), независимо от вида плательщика [Subcutaneous ... , 2006].

По коду J1562 100 мг препарата ПКИГ составляют одну учетную единицу (УЕ) измерения. Например, если использовано 1600 мг препарата, то это составляет 16 УЕ по коду J1562.

Программа медицинского ухода Medicare относит расходы на портативный насос к собственно расходам на ПКИГ-терапию. Medicare – федеральная программа страхования здоровья, предназначенная для всех лиц, возраст которых 65 лет и больше; слепых; и любых лиц, которые не имеют средств для оплаты лечения, а также для пациентов с хронической почечной недостаточностью или терминальной стадией заболевания почек (диализ, трансплантация).

Программа Medicare контролируется (осуществляется) Финансовым управлением по уходу за здоровьем (HCFA) и оплачивает только медицинское обслуживание и процедуры, определенные как «причинные и необходимые». Часть А программы Medicare компенсирует расходы стационарных больных на сервис и определенный уход. Она возмещает расходы на проведение лабораторных анализов, обучение, медсестринский сервис, обычную (не индивидуальную) палату, питание, медицинское обеспечение, медикаменты, необходимые приспособления, операционные и послеоперационные палаты.

Часть А программы Medicare также покрывает расходы по уходу на дому, хотя имеются строгие требования на это право. Часть В программы Medicare возмещает расходы на врачебный сервис, и, в частности, на сам препарат ПКИГ, портативный насос, трубки и принадлежности при проведении инфузии самостоятельно на дому.

Medicaid – национальная программа, совместно финансируемая правительством и штатами; применяется на региональном и местном уровне для нуждающихся лиц и лиц с низким уровнем дохода, используется в основном для детей и беременных, хотя охватывает и пенсионеров (приблизительно 36 млн).

Интерес представляет программа SCHIP, возмещающая расходы на новорожденных и детей до 18 лет, а также на семьи с уровнем дохода не выше 34100 \$ в год (что составляет в переводе на наши деньги приблизительно 869550 рублей в год, или 72462,5 рубля в месяц при курсе 25,5 рубля за 1 доллар). Комментарии для РФ излишни.

В США возмещение затрат (CIGNA Healthcare Coverage Position, 2006; Wisconsin Physicians Service, 2006) на препарат иммуноглобулина человека нормального для внутримышечного введения («Immune serum globulin intramuscular») осуществляется

для препаратов «IG», «Gamma globulin», «ISG», «GammaStan (BayGam)» и «Gammaг», согласно общей процедуре кодирования системы здравоохранения США, по кодам HCPCS – J1460–J1560, при выполнении любого из следующих условий:

а) гепатит А – контактирование с больными гепатитом А или с самим вирусом гепатита А (V01.79);

б) корь – для восприимчивых пациентов, которые не были вакцинированы и не переболели корью и имеют высокий риск возникновения осложнений, которые могли контактировать с больными корью или с вирусом кори менее чем за шесть суток до введения иммуноглобулина (ICD-9 V04.2);

в) краснуха – для женщин на ранней стадии беременности (первый триместр), которые контактировали с вирусом краснухи и/или с больными краснухой и не имеют иммунитета против этой инфекции (V22.2 и V01.4; или 647.50; или 647.53);

г) ветряная оспа (варицелла) – для пассивной иммунизации иммуносупрессивных пациентов, когда нет в наличии специфического иммуноглобулина против varicella zoster (V05.4);

д) дефицит иммуноглобулина – для профилактики серьезных инфекций в случае, если уровень IgG в плазме крови низок, чтобы поддержать его на уровне не ниже 2,0 г/л.

Профилактическая терапия, особенно против инфекций, вызываемых инкапсулированными бактериями, часто эффективна при таких иммунодефицитах, как Bruton-типа, сцепленная с полом, врожденная агаммаглобулинемия; агаммаглобулинемия, ассоциированная с тимомой; приобретенная агаммаглобулинемия (042, 279.00–279.06, 279.2).

CPT/HCPCS Codes (CPT/HCPCS – Коды):

J1460 – в/м инъекция 1 мл иммуноглобулина;

J1470 – в/м инъекция 2 мл иммуноглобулина;

J1480 – в/м инъекция 3 мл иммуноглобулина;

J1490 – в/м инъекция 4 мл иммуноглобулина;

J1500 – в/м инъекция 5 мл иммуноглобулина;

J1510 – в/м инъекция 6 мл иммуноглобулина;

J1520 – в/м инъекция 7 мл иммуноглобулина;

J1530 – в/м инъекция 8 мл иммуноглобулина;

J1540 – в/м инъекция 9 мл иммуноглобулина;

J1550 – в/м инъекция 10 мл иммуноглобулина;

J1560 – в/м инъекция >10 мл иммуноглобулина.

CIGNA Health Care не производит покрытия расходов по следующим показаниям, которые считаются экспериментальными, исследовательскими или неутвержденными (список не может включать все):

- лицам с клиническими проявлениями гепатита А или при продолжительности контакта более 2 недель;
- предупреждение хронических инфекций внешнесекреторных тканей, таких как респираторный и гастроинтестинальный тракт;
- рутинная профилактика и терапия краснухи, ветряной оспы, паротита, полиомиелита;
- пациентам с аллергией и астмой при нормальном уровне IgG у них.

Сравнительный анализ препаратов иммуноглобулина человека нормального для экстравазального применения

В отличие от препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения, имеющих форму выпуска по белку 3, 5, 6, 9, 10 и 12 %, препараты иммуноглобулинов для внутримышечного введения имеют, как правило, две стандартные формы выпуска – 10 и 16 %. Так, в Австралии иммуноглобулин человека нормальный для внутримышечного введения выпускается в виде 16,0 %, в США – 16,5 %, ранее в Англии – 10,0 % раствора (*NH MRC, 2003*), а в РФ, как правило, в виде 9,5–10,5 % раствора.

Однако, в настоящее время фактическая концентрация белка во всех выпускаемых в мире препаратах иммуноглобулинов для подкожного и внутримышечного введения (таблица 7) говорит о том, что практически все зарубежные фирмы отказались от архаичной 10 % формы выпуска и пришли к единой, наиболее высокой концентрации белка, – приблизительно 16 %, в разрешаемом интервале от 14,0 до 18,0 %, что и нашло отражение во всех нормативных документах Европейского Союза, Всемирной организации здравоохранения и FDA.

Правда, один из мировых лидеров производства препаратов из плазмы крови человека – фирма «CSL Behring» (США / Германия) на выходе имеет инновационный препарат IgPro20 с 20-процентной концентрацией белка, что позволяет в еще большей степени снизить нагрузку по объему препарата – в мл/кг массы. Основными причинами увеличения концентрации белка при формулировании препарата иммуноглобулина являются необходимость, во-первых, введения большей дозы по содержанию основного вещества препарата – иммуноглобулина (в 1,6–2,0 раза) в единице объема для большей эффективности, и, во-вторых, необходимость снижения объемов введения для уменьшения возможных местных побочных реакций, болезненности. Поэтому, с учетом мировой тенденции выпуска более концентрированных форм препарата иммуноглобулина для экстравазального введения в виде 16–20 % растворов, необходим срочный и обязательный переход на более концентрированную форму иммуноглобулина для экстравазального введения всех производителей данных препаратов в Российской Федерации, что может быть регламентировано нормативно контролирующими органами нашей страны.

Таблица 7 – Сравнительный технологический и фармацевтический анализ препаратов иммуноглобулина человека нормального для экстравазального применения

Препарат	Путь введения	Белок, %	Вспомогательные вещества, М, %	Донорский пул, чел.	Метод инактивации / удаления вирусов	Субклассы IgG, %: IgG1; IgG2; IgG3; IgG4	pH	IgA, мг/мл	Титр АТ к гепатиту А, МЕ/мл	Температура хранения, °С; срок годности	Объем (ампулы, флакона), мл	Электрофоретическая чистота, %
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Gammanorm / Gamma-globulin Kabi / Gamma-globulin Pharmacia («Octapharma Nordic AB» / «Octapharma France» / «Octapharma GmbH», Швеция)	П/к, в/м	16,5	Глицин, натрия хлорид 0,25 % (4,35 мМ)	≥ 1000	Метод Кона, SD-TNBP/ твин – 80. Доноры Финляндии и Швеции	59,0; 36,0; 4,9; 0,5. Норма	7,0	≤ 0,0825 (0,05 %) Фактически 0,01 %	Нет данных	2–8 °С – 3 года, ≤ 25 °С (вне холодильника) – не более 1 мес (последний месяц)	Ампула – 10, флакон –10 и 20 мл. Тип стекла –1, пробка из бромбутила	≥ 95
Gammar-IM (США)	В/м	16,5 (15,0 – 18,0)	Глицин 0,3 М, мертиолят – 0,01 %	Нет данных	Метод Кона	Нет данных	6,8	Нет данных	Нет данных	2–8 °С	Нет данных	Нет данных
Subcuvia / Gammabulin Lyo Immuno / Gammabulin A Immuno («Baxter AG», США / Австрия)	П/к, в/м	16,0	Глицин, натрия хлорид	≥ 1000	Метод Кона, SD	45–75; 20–45; 3–10; 2–8. Норма	Нет данных	≤ 4,8	≥ 3	2–8 °С – 30 мес, ≤ 25 °С – не >6 нед	Флакон – 5 и 10 мл (стекло, тип 1, пробка из галогенобутила)	≥ 95

Продолжение таблицы 7

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
GammaQuin («Sanquin», Голландия)	П/к, в/м	16,0	Глицин 0,3 М, мертиолят – 0,01 % (15 мл флакон)	≥ 1000	Метод Кона, рН 4-обработка	Соответствует нормальной плазме	Нет данных	Нет данных	≥ 100	2–8 °С – 2 года (защищать от света). 15 мл флакон – использовать в течение 7 сут с момента прокола пробки, 1 мл флакон (и шприц) – использовать немедленно после прокола и вскрытия упаковки	Флакон – 1 и 15 мл (стекло, тип 1, пробка из бромбутила), одноразовые шприцы – 2 и 5 мл (силиконизированный, стекло, тип 1)	≥ 90
GammaStan SD / BayGam / Biogam («Talecris Biotherapies» / «Bayer», США)	В/м	16,0 (15,0–18,0)	Глицин 0,21–0,32 М	Нет данных	Метод Кона (III, III W, фильтрат III, II), SD: 0,3 % TNBP / 0,2 % натрия холат, 30 °С ≥ 6 ч. Инкубация 21–28 сут при 20–27 °С конечного препарата	Нет данных	6,4–7,2	Не сертифицирован	Не сертифицирован	2–8 °С – 3 года	Ампулы 2 и 10 мл	Нет данных

Продолжение таблицы 7

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Subgam («Bio Products Laboratory», Великобритания)	П/к и в/м	14,0 – 18,0	Глицин, натрия хлорид 0,9 %. Polysorbat-80 (для стабильности)	≥ 1000	Метод Кона, SD. Доноры США	64,0; 29,0; 6,0; 1,0. Норма	Нет данных	≤ 0,036 (0,02 %)	Около 50	2–8 °С, в темноте в картоне – 24 мес; ≤ 25 °С, в темноте – ≤ 1 нед в пределах всего срока годности. Не замораживать	250 мг (8 мл); 750 мг (12 мл), нейтральное боросиликатное стекло; 1500 мг (26 мл), выщелоченное силикатное стекло. Пробка из галобутила	≥ 95
Intragam («NTBS» / «Natal Bioproducts Institute», Великобритания)	В/м	16,0	Глицин	≥ 1000	Метод Кона Доноры Южной Африки	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	2–8 °С. Транспортировка 72 ч – <37 °С. Не замораживать. Защищать от света. Держать подальше от детей	Ампулы – 2 и 5 мл	Нет данных
Vivaglobin / Beriglobin P («ZLB Behring GmbH» / «ZLB Behring UK Ltd.» / «Hoechst» / «Aventis-Behring», США / Германия / Великобритания)	П/к	16,0	Глицин 2,25 %, натрия хлорид 0,3 %. Осмолярность физиологическая, 1	≥ 1000	Метод Кона / жирная кислота-этанол преципитация, пастеризация – 10 ч при 60 °С. Пул плазмы ≤10 ⁴ МЕ В19 ДНК/мл	61,0; 28,0; 5,0; 6,0. Норма	6,4–7,2	≤ 1,7 (спецификация), фактически ≤ 0,05	≥100	2–8 °С – 42 мес. Держать в картоне. Не замораживать	Ампулы – 2 и 5 мл; флаконы – 3, 10, 20 мл. Тип стекла 1, пробка из хлорбутила	≥ 96

Окончание таблицы 7

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Normal Immunoglobulin-VF («CSL Limited», Австралия)	В/м	16,0	Глицин 2,25 %	Нет данных	Метод Кона. Пастеризация. Нанофильтрация	Нет данных	6,6	Нет данных	Нет данных	2–8 °С. Не замораживать. Защищать от света	Флаконы – 2 и 5 мл	≥ 98
Gamma-globulina humana pasteurizada («Grifols», Испания)	В/м и п/к	16,0 (14,4–17,6)	Глицин 2,25 %, натрия хлорид 0,3%	≥ 1000	Метод Кона / пастеризация – 10 ч при 60 °С	59,9; 31,9; 6,64; 1,52. Норма	Нет данных	Нет данных	Нет данных	2–8 °С – 2 года	Ампулы – 2 и 5 мл (стекло – тип 1)	≥ 95
Иммуноглобулин человека нормальный для внутримышечного введения (филиал «Иммунопрепарат» ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ), ФСП 42-0504-6733–05	В/м	10,0 (9,5–10,5)	Глицин (2,25±0,75) %, натрия хлорид – переход с 0,9 % на 0,45-0,30 %	≥ 1000	Метод Кона. Глубинная фильтрация Сипо (Франция), ультрафильтрация при рН 4,0–4,4 / рН 4,25 – инкубация. Внедряется нанофильтрация	Распределение субклассов IgG как в нормальной плазме	6,6–7,4	3,14 [Терновой А.П., 1970], в настоящее время < 0,5 в связи с ультрафильтрацией при рН 4,0–4,4	Несертифицирован	2–8 °С – 2 года. Замораживание не допускается. Хранение в недоступном для детей месте	Ампулы – 1,5 и 3 мл (стекло НС-1 или НС-3 или в импортных ампулах, разрешенных к применению в РФ)	≥ 97 фактически 98,2±0,4 (n=10)

Технологически переход производителей препаратов иммуноглобулинов в РФ с 10- на 16- и даже 20-процентную концентрацию не должен вызвать больших финансовых расходов, но более подготовленными окажутся предприятия, во-первых, имеющие ультрафильтрационные тангенциальные установки не полволоконного, а плоскорамного типа, которые позволяют осуществлять концентрирование белка до более высоких концентраций, и, во-вторых, использующие глубинную фильтрацию или хроматографическую доочистку, что позволяет снизить содержание липопротеинов и других соединений, затрудняющих концентрирование.

Поскольку сами контролирующие органы РФ, к которым относятся, в первую очередь, ГНИИСКМБП им. Л.А. Тарасевича (зав. лаб. – Лаптева Л.К.) и ГНЦ РАМН (Мигунов В.Н., Карякин А.В.), давно и на каждом совещании требуют от производителей гармонизации документации, внедрения высоких технологий и приведения всех показателей качества препаратов в соответствие с международными требованиями, то при их поддержке многие производители препаратов крови в кратчайшие сроки смогут решить данный конкретный вопрос. Без сомнения, большую роль в деле повышения качества препаратов иммуноглобулинов сыграла диссертационная работа Л.К. Лаптевой «Характеристика качества нормального и специфических иммуноглобулинов человека и усовершенствование методов их контроля» (1980). Это, пожалуй, первая отечественная работа, посвященная всестороннему сравнительному анализу качественных характеристик препаратов иммуноглобулина различных производителей, заставившая каждого производителя повышать качество выпускаемых препаратов.

Хотелось бы подчеркнуть то обстоятельство, что, начиная с 2005 г., производство препаратов ИГЧН для экстравазального применения во всем мире не снижается, а даже, по прогнозам экспертов, планируется его существенный ежегодный рост, вплоть до 2015–2016 гг. [Flood P. et al., 2006]. Это объясняется тем, что данный препарат ИГ получил новый импульс развития, поскольку практически все самые известные зарубежные фирмы – «Octapharma Nordic AB» (Швеция), «Sanquin» (Голландия), «Baxter AG» (США), «Bio Products Laboratory» (Великобритания), «ZLB Behring GmbH» (США / Германия), в результате совершенствования технологии производства, перехода на ампулы и флаконы большего объема (5, 10 и 20 мл), использования портативных насосов для инфузионного введения, опираясь на накопленный эффективный и безопасный клинический опыт, стали предлагать препарат иммуноглобулина человека нормального для внутримышечного

введения и для подкожного применения. Использование подкожного пути при введении препарата иммуноглобулина человека нормального позволило увеличить вводимую дозу, повысить эффективность лечения, снизить затраты больного и государства при введении препарата на дому, уменьшить число и выраженность побочных реакций, и, в результате всего этого, было достигнуто повышение качества жизни больных. Вероятно, отсутствием принципиальных различий в свойствах препаратов ВМИГ и ПККИГ можно объяснить тот факт, что до сих пор ни один из имеющихся на международном рынке препаратов иммуноглобулина для подкожного введения в Российской Федерации пока не зарегистрирован.

В настоящее время препарат иммуноглобулина человека нормального для внутримышечного введения стал широко применяться и подкожно, в первую очередь, за счет повышения качества и существенно более низкой цены по сравнению со стоимостью препарата для внутривенного введения, и начал даже создавать определенную конкуренцию препарату иммуноглобулина для внутривенного введения в ведущих странах мира – Швеции (доля ПККИГ – 90 %), США, Великобритании (30–50 %), Германии, Канаде и Франции [Chapel H.M. et al., 2000; Berger M., 2004; Torgerson T., 2006].

При этом он, в силу несколько более высокой безопасности, может вводиться больным самостоятельно на дому, что в значительной степени снизило стоимость лечения.

H.D. Ochs (2005) сообщает, что самоинфузию на дому иммуноглобулина подкожно осуществляют свыше 90 % больных в Швеции, а в Великобритании около половины от общего числа больных, получающих иммуноглобулин. Некоторые больные вводят себе препарат иммуноглобулина не только с использованием портативного насоса, а и просто шприцом 1 или 2 раза в неделю и даже ежедневно в течение короткого времени – немногим более 3 минут. Однако мы не можем пока рекомендовать безнасосный метод введения препарата ПККИГ, так как за рубежом он официально не утвержден.

Сравнительный анализ препаратов иммуноглобулина человека нормального для экстравазального введения и внутривенного введения

В случае возникновения побочных реакций на введение препарата иммуноглобулина человека нормального для внутривенного введения, обусловленных наличием анти-IgA-антител у больного, применение экстравазально препарата иммуноглобулина для внутримышечного введения, даже со значительным содержанием IgA (2,3 % от общего содержания белка), оказалось толерантным практически у всех пациентов [Sundin U. et al., 1998; Eijkhout H.W. et al., 2003]. Тем не менее, практически во всех инструкциях по применению препарата ПКИГ к противопоказаниям отнесен IgA-дефицит, чему пока и должны следовать врачи. Поэтому, вопрос о более высокой безопасности у пациентов с IgA-дефицитом подкожного введения препарата иммуноглобулина, по сравнению с внутривенным введением, пока нельзя считать однозначно решенным, необходимо дальнейшее его изучение (таблица 8).

Очень интересно сообщение M.R. Nelson (2000) о возможности решить проблему очень редких случаев асептического менингита в случае использования высоких доз внутривенного иммуноглобулина. Так, заместительная терапия ВВИГ при гипогаммаглобулинемии у 9-летней девочки осложнилась развитием асептического менингита – головная боль, затылочная ригидность, фотофобия, тошнота, рвота, лихорадка. Ни снижение скорости, ни использование фильтра на линии, ни разбавление или смена препарата ВВИГ, ни предварительная подготовка пациента не давали существенного результата. Но жизненная необходимость продолжения заместительной терапии ИГ заставила начать подкожное введение, которое оказалось толерантным на протяжении более 3 лет наблюдения и не потребовало использования кортикостероидов. Повторное же применение препарата ВВИГ вызвало тот же негативный результат – появление признаков асептического менингита. Следовательно, в случае развития побочной реакции в виде асептического менингита при применении препарата ВВИГ и необходимости проведения иммунозаместительной терапии по жизненным показаниям альтернативой также может служить подкожное введение препарата.

Таблица 8 – Сравнение препаратов иммуноглобулина человека нормального для внутримышечного, подкожного и внутривенного введения

Показатели	Путь введения		
	внутримышечный	подкожный	внутривенный
1	2	3	4
Биодоступность, %	<p>+</p> <p>30 %</p> <p>[Martin P.R. et al., 1959; Smith G.N. et al., 1972]</p>	<p>++</p> <p>73 %; более низкая биодоступность, чем у ВВИГ</p> <p>[Smith G.N. et al., 1972; Waniewski I. et al., 1994]</p>	<p>+++</p> <p>100 %.</p> <p>«Золотой стандарт».</p> <p>[Martin P.R. et al., 1959; Smith G.N. et al., 1972]</p>
Наступление максимальной концентрации в крови (биодоступность по времени), сут	<p>++</p> <p>Промежуточная скорость.</p> <p>2 сут (Gammar IM, BayGam, GammaStan) [Smith G.N. et al., 1972];</p> <p>2–3 сут (EMA/CPMP/BPWG/282/00; Subgam; Gammanorm) [Smith G.N. et al., 1972];</p> <p>2–4 сут (GammaQuin);</p> <p>4–6 сут, вероятно при глубоком введении в крупные мышцы [Martin P.R. et al., 1959]</p>	<p>+</p> <p>Замедленное действие.</p> <p>2,5 сут (Vivaglobin);</p> <p>3–4 сут (Subgam);</p> <p>4 сут (Subcuvia [Waniewski J. et al., 1993]);</p> <p>4–6 сут (Gammanorm; GammaQuin [Smith G.N. et al., 1972])</p>	<p>+++</p> <p>Быстрое действие.</p> <p>«Золотой стандарт».</p> <p>1 сут [Morell A., 1997];</p> <p>1 ч – 2 сут («Octapharma», Австрия)</p>
Концентрация IgG в крови во времени	Нет доступных данных	<p>«Золотой стандарт».</p> <p>Медленное поступление и постепенная абсорбция (депо) поддерживают более постоянный, равномерный, безопасный уровень IgG в крови, соответствующий уровню его у практически здоровых доноров [Berger M., 2004]. Низкий пиковый и высокий остаточный уровни ПККИГ по сравнению с ВВИГ [Park C.L., 2006]. Средний пик и остаточный уровень в крови, соответственно, 1,163 and 1,064 мг/дл</p>	<p>При еженедельном введении приближается к ПККИГ.</p> <p>Более низкая остаточная концентрация IgG в плазме по сравнению с ПККИГ, увеличение числа инфекций [Berger M., 2004].</p>
Полупериод жизни, сут	<p>Эквивалентный.</p> <p>21 сут (GammaQuin);</p> <p>23 сут ([Waldman T.A., Strober W., 1969; Waldmann T.A. et al., 1970]; BayGam, Gammar IM, GammaStan); выведение через РЭС, одинаковая скорость катаболизма [Hofer F. et al., 1975])</p>	<p>Эквивалентный.</p> <p>Выведение через РЭС, одинаковая скорость катаболизма [Hofer F. et al., 1975]. Однако, реальный полупериод жизни будет длительнее, чем у ВВИГ, так как происходит постепенная абсорбция IgG из подкожных тканей [Document 1 ... , 2007]</p>	<p>Эквивалентный.</p> <p>21 сут [Waldman T.A., Strober W., 1969];</p> <p>26–34 сут (Octagam);</p> <p>выведение через РЭС, одинаковая скорость катаболизма [Hofer F. et al., 1975]</p>

Продолжение таблицы 8

1	2	3	4
Эквивалентная еженедельная доза, %	0 (или –) Не достижима	++ Достижима – 137 % от внутривенной [Waniewski I., 1994]. При замене ВВИГ на ПКИГ начальная еженедельная доза определяется умножением на 1,37 предварительно установленной дозы ВВИГ и делением на число недель однократного введения ВВИГ. Например, если ВВИГ применялся 1 раз в 2–3–4 недели, то делится на 2–3–4 (Vivaglobin). Начинать введение ПКИГ необходимо через неделю после последней инъекции ВВИГ	+++ 100 %. «Золотой стандарт» [Waniewski I., 1994]
Объем введения, мл	+ Минимальный, как правило, не превышает 5 мл в одно место введения для взрослых и 3 мл для новорожденных и детей	++ Средний, как правило, не превышает для взрослых 15 мл в одно место (область) введения, для детей – 10 мл, для самых маленьких детей – 5,0–7,5 мл. Максимальная стандартная концентрация белка в растворе ПКИГ 16 % против 5 и 10 % в ВВИГ позволяет кардинально снизить объемы введения – 31 мл 16 % ПКИГ эквивалентен по дозе 50 мл 10 % и 100 мл 5 % ВВИГ [Berger M., Duff K., 2007]	+++ Высокий, для больного массой 70 кг, как правило, не превышает 1400 мл для 10 % препарата, для 5 % – 2800 мл при дозе 2 г/кг
Доза введения, мг/кг	+ Минимальная. Стандартная – 100 мг/кг. Недоношенным новорожденным – 495 мг (3,0 мл) /кг/нед, затем ежемесячно по 248 мг (1,5 мл)/кг/ нед до достижения возраста 8 мес [Amer J. et al., 1963]	++ Средняя. Максимальная насыщающая начальная – 100–150 мг/кг/сут, 50–100–150–200 мг/кг/нед (50 мг/кг 2 раза в неделю), 200–500 мг/кг/мес; поддерживающая – 400–800 мг/кг/мес. Для больного массой в среднем 60 кг– 40 мл/нед [Administration ... , 2006]	+++ Максимальная. «Золотой стандарт» – максимально возможный диапазон доз. 100–400; 500–2000 мг/кг/2–4 нед. Преимущество перед подкожной и внутримышечной формами в максимальной дозе, которые, в первую очередь, показаны при экстремально низких уровнях IgG у больных с агаммаглобулинемией и серьезной гипогаммаглобулинемией. Большие дозы ИГ необходимо вводить внутривенно до насыщения организма IgG (начальный или первый этап лечения), а поддерживающие (основной или второй этап) можно и подкожно. Использование более высоких доз позволяет реже вводить ИГ

Продолжение таблицы 8

1	2	3	4
Число мест введения	1–3	Минимум 3 для среднестатистического больного при еженедельной инфузии [Medication ... , 2007]	1
Интервал введения	Более частые инъекции	Как правило, один–два раза в неделю или в 10 дней. Возможны 1–2–3–4–7-суточные интервалы [Application ... , 2006]. Интервал зависит от дефицита IgG и скорости катаболизма, от заболевания и индивидуальных особенностей пациента. Для ВВИГ возможен эффект потери действия через 2–3 недели с момента введения, который предотвращается еженедельным введением препарата Vivaglobin (ПКИГ)	Как правило, один раз в 1–2–3–4 недели [Application ... , 2006]
Максимальная скорость введения/длительность	++ Не более 2 минут, а практически за несколько секунд	+ Начальная скорость – не более 10 мл/ч/насос (0,10–0,25 мл/кг/место/ч) [Berger M., 2004]. При хорошей толерантности может возрастать на 1 мл/ч/насос с каждым последующим применением. Максимальная рекомендуемая скорость – 22 мл/ч/насос. Общее время занимает не более 2 ч. Малые дозы (до 10 мл) могут быть введены без насоса в течение 5–15 мин [Berger M., Duff K., 2007]. Длительность инфузии, по заявлению разработчиков препарата, меньше, чем ВВИГ, но это без учета эквивалентности доз введения, а просто времени одной инфузии. В реальности, многократно более быстро вводимый препарат ВВИГ не может вводиться дольше, чем препарат ПКИГ. Следовательно, если произошла замена ВВИГ, вводимого один раз в месяц на ПКИГ, вводимый один раз в неделю, то сравнение проводится времени введения за месяц – 1–2 ч умножаем на 4, получаем 4–8 ч, что примерно сопоставимо с временем введения ВВИГ	+++ «Золотой стандарт» по скорости введения. Начальная скорость – 30–60 мл/ч (Garimune / Sandoglobulin); 45–60 мл/ч – первые 15 мин, следующие 15 мин – 72–90 мл/ч. При толерантности – увеличение скорости до 60–120 мл/ч [Iveegam E.N., 2000]; 150 мл/ч (Sandoglobulin); 180 мл/ч – максимум (Octagam, Vigam Liquid / Vigam S); 0,5–8,0 мл/кг/ч (в зависимости от фирмы – производителя). Общее время занимает обычно 0,6–4,0 ч. Вывод: скорость введения по объему (мл/ч) практически выше в 3–9 раз, чем при введении ПКИГ при одном насосе, при двух – в 1,5–4,5 раза, поэтому по дозе в мг/ч при использовании двух насосов скорости для ПКИГ и ВВИГ фактически равны, так как концентрация белка в ПКИГ в 1,6 раза выше по сравнению с 10 % ВВИГ, и в 3,2 раза – с 5 % ВВИГ

Продолжение таблицы 8

1	2	3	4
Размер иглы, G	20 (большего размера, чем для внутривенного введения)	25, 27 (более тонкие, чем для внутривенного введения)	21–24
Поддерживаемые уровни IgG, г/л (при рекомендуемых дозах введения больным с дефицитом IgG)	<p>1,5 г/л при дозе 10 мг/кг/нед; 2,3 г/л при дозе 25 мг/кг/нед; 3,4 г/л при дозе 50 мг/кг/нед [MRC ... , 1971]. 2 г/л (Beriglobin), GammaStan S/D при дозе 100 мг/кг каждые 3–4 нед [American ... , 1982]; 2–3 г/л (GammaQuin); 2,92–3,78 г/л при дозе 50 мг/кг/нед и 1,17–2,56 г/л при дозе 25 мг/кг/нед [MRC ... , 1971]; 3,010 г/л после лечения, до – 1,744 г/л [Cunningham-Rundles C., 1989]. 3,4 г/л против 4,0 г/л ВВИГ (p<0,001) при дозах 100 мг/кг/мес ВВИГ и 25 мг/кг/нед ВМИГ [Garbett N.D. et al., 1989]. 1,17 г/л против 5,0 г/л ВВИГ [Galli E. et al., 1990] при дозах 0,8 мл/кг/3 нед ВМИГ и 150–300 мг/кг/3 нед [Galli E. et al., 1990].</p>	<p>4–6 г/л GammaQuin; 5,2–9,6 г/л Gammaglobulin Pharmacia при дозе 58–149 мг/кг/нед [Abrahamsen T. G. et al., 1996]; 6,0–8,3 г/л Gammaglobulin (Kabi) и Gammanorm при дозе 100 мг/кг/нед и исходной 1,0–1,5 г/л [Gardulf A. et al., 2001]; > 6 г/л при дозе 200 мг/кг/14 сут [Gustafson R. et al., 2000]; 6,4 г/л Gammanorm при дозе 220–465 мг/кг/мес [Gardulf A. et al., 1995]; 7,24–7,86 г/л при дозе 200 мг (1,25 мл)/кг/2 нед Subcuvia; 8,0–9,1 г/л против 7,8–8,4 г/л для ВВИГ [Chapel H. et al., 2000]. 9,1 г/л после 18-месячного применения ПКИГ (до лечения – 1,9 г/л) [Gardulf A. et al., 1993]. Для поддержания остаточного уровня IgG в плазме 4 г/л у детей и 6 г/л у взрослых вводимая доза препарата Subgam увеличивается с 104,6 мг/кг в течение первых 6 мес лечения до 115,0 мг/кг в течение последующих 18–24 мес [Appendix A., 2007]. Следовательно, доза препарата должна постепенно увеличиться для поддержания эквивалентного остаточного уровня IgG. Для пациентов с серьезной агаммаглобулинемией или гипогаммаглобулинемией уровни IgG должны проверяться каждые 3–6 мес у детей и 6–12 мес у взрослых [Bonilla F.A. et al., 2005]. Уровень >5,0 г/л предупреждает хронические легочные и рекуррентные инфекции [Roifmann C.M. et al., 1987; Quartier P. et al., 1999], большинство системных инфекций [Immuno, 1999]; уровень >8 г/л предупреждает последствия инфекций, серьезные бактериальные инфекции и энтеровирусные менингоэнцефалиты [Orange J.S. et al., 2006].</p>	<p>5–11 г/л Octagam («Octapharma», Австрия); ≥ 6,4 г/л при стандартной дозе 300 мг/кг каждые 4 нед взрослым и ≥ 9,0 г/л при удвоенной дозе – 600 мг/кг. 7 г/л до 5-й инфузии в месяц при дозе 400 мг/кг/мес больным с ПИД при исходном уровне ≤ 2,5 г/л, после 5-й инфузии – 16 г/л [Ochs H.D. et al., 1984]; > 7 г/л при дозе 400–600 мг/кг каждые 3–4 нед [Primary ... , 1999]. (9,0±2,1) г/л на 6 мес применения при дозе взрослым 600 мг/кг/мес, детям – 800 мг/кг/мес для больных с ПИД при исходном уровне IgG ≤ 4,0 г/л [Eijkhout H.W. et al., 2001; Primary ... , 1997]</p>
Безопасность / толерантность	++ [Blood ... , 2006]	+++ «Золотой стандарт». Лучший профиль безопасности, чем у ВВИГ [Gaspar J. et al., 1998]. Подкожное введение больших количеств иммуноглобулина более толерантно, чем внутримышечное [Berger M. et al., 1980, 1982]. Толерантно подкожное введение иммуноглобулина лицам с общей вариабельной гипогаммаглобулинемией, у которых возникали анафилактические реакции при повторном внутримышечном введении иммуноглобулина [Welch M.J.,	++

Продолжение таблицы 8

1	2	3	4
		Stiehm E.R., 1983]. Введение ВВИГ подкожно было толерантным для больных, у которых возникали серьезные побочные реакции на некоторые препараты внутривенного иммуноглобулина [Stiehm E.R. et al., 1998].	++
Характер побочных реакций у больных с ПИД	Местные реакции, как правило, кратковременные, до нескольких часов, болезненность, дискомфорт в месте инъекции (Normal Immunoglobulin-VF)	Как правило, локальные реакции при первом введении, но мягкие и средние по тяжести [Ochs H.D. et al., 2005]; у детей можно использовать вокруг места введения анестезирующий крем (<i>EMLA cream</i> , за 30–60 мин), содержащий анестетик. Часто отмечают локальный дискомфорт в области введения – животе, бедрах, плече [Chinen J., Shearer W.T., 2004], наблюдаются боль и эритема [Chapel H.M. et al., 2000], припухлость, уплотнение, потепление, зуд, сыпь, побеление, чувство ожога, синяк [Abrahamsen T.G. et al., 1996], которые исчезают в течение 6–24 ч, т.е. возникают локальные побочные реакции кратко- и среднесрочные. Большинство больных (92 %) из сообщивших о побочных реакциях, заявили о местных реакциях в местах введения в виде красноты, отечности и шелушения [Medication ... , 2007]. Вывод: как правило, возникают локальные, но мягкие и средние по тяжести побочные реакции	Как правило, системные реакции – головная боль, усталость, которые исчезают в течение 24 ч, т.е. кратко- и среднесрочные. Частота их составляет <0,8 % [Brennan V.M. et al., 1995, 2003]
Частота местных побочных реакций у больных с иммунодефицитом, %	Нет данных	++ От 2,1–10,4 % [Abrahamsen T.G. et al., 1996; Chapel H.M., 2000] до 19,0–20,0 % [Gardulf A. et al., 1991, 1995]	+ 0,0 % против 10,4 % для ПКИГ [Chapel H.M., 2000]
Частота системных побочных реакций у больных с иммунодефицитом, %	+ 0,1–0,2 % [Kamme C. et al., 1966]; 23,3 % (p<0,001) при 100 мг/кг/мес [Gardulf A. et al., 1991]	+ В основном реже, чем на ВВИГ. 0,93 % (p<0,001) при 100 мг/кг/нед при скорости 17–20 мл/ч/насос [Gardulf A. et al., 1991]; 0,30 % [Gardulf A. et al., 1995]; 0,00 % [Abrahamsen T.G. et al., 1996]; 3,30 % – практически такая же частота, как и при введении ВВИГ [Chapel H.M., 2000]; 0,15 % [Berger M., 2004]. Вывод: в большинстве исследований частота реакций <1 %	++ От 2,5 до 27,0 %. 46,3 % (p<0,001) при 77–768 мг/кг/мес [Gardulf A. et al., 1991]; 21,0 % [Tcheurekdjian H., 2006]
Особые противопоказания	Не может применяться внутримышечно в случае серьезной тромбоцитопении и при других расстройствах	Альтернатива ВВИГ при серьезных системных побочных реакциях, затрудненном доступе к венам (не надо искать вену), быстром катаболизме IgG и потере белка через слизистые – протеиновой энтеропатии, в том числе при	Проблемы с внутривенным доступом у новорожденных и маленьких детей. Четверть всех больных с ПИД имеют

Продолжение таблицы 8

1	2	3	4
	<p>гемостаза (системы свертывания крови), а также не показан больным, получающим антикоагулянтную терапию, предпочтительней ВВИГ (Immune Globulin (Human) USP). Внутримышечная инъекция противопоказана больным, находящимся на антикоагулянтной терапии, из-за опасности развития гематомы [Barandun S. et al., 1975].</p> <p>В исключительных случаях, когда внутривенное или подкожное введение не применимо, низкие дозы вводят внутримышечно (СРМР/ВРВВГ/283/00)</p>	<p>паразитарных инфекциях гастроинтестинального тракта – Giardia lamblia [Immune ... , 2006] и респираторных заболеваниях [Stiehm E.R. et al., 1998], заболеваниях почек [Immune ... , 2007].</p> <p>Альтернатива ВВИГ при системных побочных эффектах ВВИГ – анафилаксии, асептическом менингите, ухудшенном венозном доступе, серьезных, выводящих из строя, головных болях, генерализованных продолжительных болях, сывороточной болезни, легочной эмболии, риске отека (Квинке) или тромбоза, гипервязкости крови [Weiler C.R., Bankers-Fulbright J.L., 2005].</p> <p>Альтернатива ВВИГ при побочных эффектах как на высокий пиковый уровень IgG, так и, для чувствительных лиц, на низкий остаточный уровень IgG – слабость, артрит, упадок сил, инфекция – до следующей внутривенной инфузии [Immune ... , 2007].</p> <p>Альтернатива ВВИГ при ожидании возможных побочных реакций и трудностей контроля за ними [Detailed ... , 2005].</p> <p>Альтернатива ВВИГ в случае тяжелой тромбоцитопении и при других расстройствах гемостаза (системы свертывания крови), и для пациентов, получающих антикоагулянтную терапию.</p> <p>Альтернатива ВВИГ при наличии серьезных и анафилактоидных побочных реакций [Welch M.J., Steihm R., 1983; Gardulf A. et al., 1995].</p> <p>Альтернатива ВВИГ при геморрагическом диатезе (GammaQuin, Sanquin, Голландия)ю</p> <p>Более предпочтителен ПКВИГ при частых внутривенных инъекциях и необходимости сохранить постоянный венозный доступ для других препаратов, для пациентов с венозной канюлей, с постоянным внутривенным доступом из-за опасности инфекций</p>	<p>проблемы с ВВИГ из-за трудностей доступа к венам или серьезных побочных эффектов от терапии [Murphy E. et al., 2005].</p> <p>Альтернатива подкожному и внутримышечному введению иммуноглобулина при местных (локальных) побочных реакциях.</p> <p>При опасности почечных осложнений для ВВИГ безопасной альтернативой является использование ПКВИГ и ВВИГ [Hutt B.E., 2002]</p>
<p>Введение на дому</p>	<p>–</p> <p>Противопоказано введение на дому; только в медицинских условиях, практически – в стационаре [Quinti I. et al., 2002].</p> <p>Внутримышечная медленная</p>	<p>+++</p> <p>«Золотой стандарт».</p> <p>Более безопасно, чем внутривенное введение ИГ на дому.</p> <p>Единственный разрешенный путь введения самостоятельно на дому после обучения, но в присутствии взрослого родственника или друга. Вводится самостоятельно, или родителем, или партнером. Требование еженедельных или</p>	<p>++</p> <p>На дому вводится в основном медсестрой, редко – после тренировки (специального официального обучения) самостоятельно или партнером, если раньше не было побочных</p>

Продолжение таблицы 8

1	2	3	4
	глубокая инъекция должна быть сделана врачом или медсестрой. Более частые инъекции	двухнедельных инъекций. Проблема контроля – только надежный пациент будет самостоятельно своевременно вводить препарат [Berger M., 2004]	реакций [Eibl M.M., 2003]. Можно вводить раз в месяц. В вену попасть трудно, необходим тренированный персонал – медсестра или родственник, друг. В настоящее время практически на дому родственники или друзья вводят только в Великобритании [Chapel H. et al., 1988; Home..., 2005]
Биологическое оружие, биотерроризм	+++ Возможность массовой пассивной иммунизации [Casadevall A., 2002] при условии эффективности малых доз	++ Пока нет четко установленной позиции, хотя можно признать возможность массовой пассивной иммунизации при использовании обычного шприцевого (безнасосного) пути введения при условии использования малых объемов препаратов иммуноглобулина, предпочтение следует отдавать препаратам специфических ИГ. Однако более замедленное достижение максимальной концентрации в крови, по сравнению с введением препаратов ВМИГ, дает преимущество по скорости предупреждающего эффекта внутримышечной форме	++ Невозможность массовой иммунизации. Ограниченная практика – для нескольких пациентов [Casadevall A., 2002], но с наивысшей эффективностью для них, так как используются ударные дозы и максимально быстро наступает эффект, т.е. для спецконтингента
Вирусологическая безопасность / уровень безопасности	++ Должны быть введены стадии удаления/инактивации вирусов из технологии получения ВВИГ. Уровень безопасности пока максимальный (но уступает альбумину) [Plasma ... , 1996], что, вероятно, связано с минимальными объемами введения по сравнению с внутривенным и подкожным	++ Уровень безопасности максимальный, так как по методам инактивации/удаления вирусов многие зарубежные препараты ПКИГ эквивалентны препарату для внутривенного применения, но ПКИГ вводится в меньших дозах, а значит безопаснее внутривенного иммуноглобулина	+++ «Золотой стандарт». Стоит по уровню безопасности за альбумином и ВМИГ [Plasma ... , 1996], но в настоящее время служит эталоном вирусологической безопасности для экстравазальных форм иммуноглобулина [Ballow J., 2002]
Цена 1 г	+ Низкая/средняя. Gammar IM – 20,7 \$; Beriglobin P – 52,0 \$; BayGam/GammaStan – 66,2 \$	++ Средняя / высокая. Subgam – 35 £, Subcuvia – 37 £ [British National Formulary, issue 49]; 38,54 € в Германии [Hogy B. et al., 2005], т.е. в Германии цена	+++ Высокая. Раньше – 10–12 £ в Великобритании [Haeney M, 1994]; сейчас Sandoglobulin Liquid и

Продолжение таблицы 8

1	2	3	4
		ПКИГ ниже примерно в 2 раза, чем цена ВВИГ	Flebogamma (Grifols) – 33,4 £, Octagam – 26,7 £, Vigam-S/Vigam Liquid – 20,0–24,0 £. 86,40 € в Германии [Hogy B. et al., 2005]; в США – от 35 до 65 \$ [Ballow M., 2002]. В Индии стоимость 1 г ВВИГ в 2006 г. составляла в среднем 8 \$ (Source – Chandigarh Hospital, India)
Стоимость лечения больного с ПИД в стационаре	+ Годовая стоимость лечения ВМИГ составляет примерно 3200 \$, а ПКИГ – 4656 \$ при одинаковой дозе лечения 400 мг/кг/мес [Gardulf A. et al., 1995; Liu Z. et al., 2006]	++ Стоимость терапии ПКИГ составляет 25–33 % от стоимости терапии ВВИГ. Годовая общая стоимость лечения ПКИГ в стационаре 2865 \$ против 1405 \$ на дому – в основном за счет стоимости расходов на поездку в стационар – 1135 \$ [Gardulf A. et al., 1995]. Два исследования по минимизации стоимости вне Великобритании показали, что стоимость терапии ПКИГ меньше, чем стоимость терапии ВВИГ, и с учетом равной эффективности индекс эффективности/стоимость выше для ПКИГ, чем для ВВИГ [Liu Z. et al., 2006]. Годовая стоимость лечения ВМИГ и ПКИГ, соответственно, 3204 \$ и 4656 \$, т.е. в 4,4 и 3,0 раза ниже, чем расходы на терапию ВВИГ – 14124 \$, при одинаковой дозе лечения – 400 мг/кг/мес [Gardulf A. et al., 1995; Liu Z. et al., 2006].	+++ Терапия детей с первичным иммунодефицитом ВВИГ при дозе 150–300 мг/кг/3 нед на 13,3 % ниже стоимости лечения ВМИГ при дозе 0,8 мл (128 мг)/кг/3 недели за счет снижения затрат на госпитализацию на 46,4 % и на антибиотикотерапию на 75,1 % [Galli E. et al., 1990]. 335 \$ при самостоятельном применении на дому при дозе 100–125 мг/кг каждые 10 сут, пороговый (остаточный) уровень IgG был в 3 раза выше, чем при 400 мг/кг/мес [Ochs H.D. et al., 1987]. Годовая стоимость терапии при дозе 400 мг/кг для пациента массой 70 кг в пределах 25020–45180 \$ [Buckley R.H., Schiff R.I., 1991]
Стоимость лечения больного с ПИД на дому	На дому противопоказан	+ Годовая стоимость лечения на дому ПКИГ (3096 \$) в 4,3 раза ниже, чем ВВИГ (13224 \$), в Швеции годовая экономия составляет 10128 \$ [Gardulf A. et al., 1995; Liu Z. et al., 2006].	++ Годовая стоимость при самостоятельном введении 0,4 г/кг/мес – около 4500 £ для
Стоимость альтернативного лечения – трансплантации костного мозга составляет от 100 000 до 400 000 \$ и более [Buckley R.H., 2007]			

Продолжение таблицы 8

1	2	3	4
		<p>Годовая стоимость лечения ПКИГ на дому – 3096 \$, т.е. на 33,5 % экономичнее, чем в госпитале – 4656 \$ [Gardulf A., 2006; Liu Z. et al., 2006].</p> <p>В Германии [Hogy B. et al., 2005] годовая стоимость лечения на дому ПКИГ взрослого больного – 14893 € (стоимость препарата – 13874 €) против стоимости лечения амбулаторного больного ВВИГ – 31,027 € (стоимость препарата – 30,456 €). Расходы на ребенка, соответственно, составляют 8,659 € (7,400 €) против 17,329 € (16,243 €), т.е. ниже, соответственно, на 52,0 % и 50,0 %</p>	<p>взрослого массой 70 кг и около 650 £ для ребенка массой 10 кг [Haeneу M., 1994]. Терапия на дому сохраняет обычно для пациента 800 £ и 2400–3600 \$ в год в добавленной стоимости лечения амбулаторного (поликлинического) больного в Великобритании и США, соответственно [Haeneу M., 1994]</p>
<p>Выживаемость 10-летняя у больных с ПИД (CVID), % (в США ожидаемая популяционная у 97 % мужчин и у 98 % женщин) [Cunningham-Rundles C., 1973 – 1998]</p>	<p>+ 38 % мужчин и 36 % женщин (всего 184 больных) [MRC ... , 1971]</p>	<p>+++ 78 % (или 2,4 %/год) (исследование проведено на 248 больных) [Cunningham-Rundles C., 1973–1998; Liu Z. et al., 2006]</p>	<p>+++ 92 % (исследование проведено на 248 больных) [Cunningham-Rundles C., 1973–1998]</p>
	<p>Для пациентов с тяжелым ПИД, например, при тяжелом комбинированном ПИД, SCID (только короткий асимптоматичный период после рождения) без эффективного раннего лечения, в большинстве случаев наблюдается высокая летальность в первый год жизни [Lindegren M. L. et al., 2004].</p>		
<p>Выживаемость, % (при альтернативном лечении)</p>	<p>Новорожденные с SCID после трансплантации стволовых гемопоэтических клеток в первые 3,5 мес жизни имеют 95 % выживаемость, по сравнению с 76 % выживаемостью новорожденных, получивших это лечение позднее [Buckley R.H. et al., 1999]</p>		
<p>Выживаемость 20-летняя у больных с ПИД (CVID), % (в США ожидаемая популяционная у 92 % мужчин и у 94 % женщин) [Cunningham-Rundles C., 1973 – 1998]</p>	<p>Нет данных</p>	<p>64 % мужчин и 67 % женщин [Cunningham-Rundles C., 1973–1998], больным вводился иммуноглобулин подкожно и внутривенно. Постдиагностическая выживаемость (первые 6,5 и до 14 лет) около 65 %, затем кривая выживаемости падает до 45 % [Aghamohammadi A. et al., 2007]</p> <p>Вывод: препараты ВВИГ и ПКИГ продляют жизнь больных с ПИД [Lindegren M.L. et al., 2004]</p>	

Продолжение таблицы 8

1	2	3	4
<p>Эффективность лечения больных с ПИД (для большинства доступно только лечение препаратом иммуноглобулина). У 50,0 % пациентов, не леченных ИГ, развиваются 5–10 инфекций в год, у 33,0 % – 2–5, у 16,6 % – > 10; 66,6 % больных с ПИД госпитализируют от 2 до 5 раз в год; необходимость амбулаторного ухода возникает от 2 до 10 и более раз в году [Application ... , 2006]</p>	<p>+</p> <p>Переключение с ВМИГ на ВВИГ в 10 раз (на 90 %) снизило число дней госпитализации и на 50 % – дней отсутствия в школе, повысило уровень IgG с 1,0 г/л до > 5,0 г/л [Galli E. et al., 1990].</p> <p>При дозе 100 мг/кг/мес ВВИГ и эквивалентной дозе ВМИГ 25 мг/кг/нед число дней лихорадки составило 10 против 30 (p<0,05), дней применения антибиотиков – 296 против 511 (p<0,05), дней с острыми респираторными симптомами – 236 против 388 (p<0,05), дней нездоровья – 225 против 407 (p<0,05) [Garbett N.D. et al., 1989]</p>	<p>+++</p> <p>Терапевтическая эквивалентность с ВВИГ. Число инфекций на пациента в Швеции 4,19 против 4,18 (p=0,766), в Великобритании – 3,00 против 4,00 (p=0,219); дней отсутствия на работе/в школе – 12 против 12; продолжительность инфекции в Швеции – 73 против 87 (p=0,212), в Великобритании – 25 против 56 (p=0,156) [Chapel H.M. et al., 2000; Radinsky S., Bonagura V.R., 2003; Liu Z. et al., 2006]</p> <p>До лечения ПККИГ 2,27 сут/год госпитализации, после – 0,13 сут/год [Gardulf A. et al., 1993].</p>	<p>+++</p> <p>ВВИГ – препарат первой линии защиты больных с ПИД, требующих введения IgG; стандарт их лечения [Murphy E. et al., 2005]. Терапевтическая эквивалентность с ПККИГ [Chapel H.M. et al., 2000; Liu Z. et al., 2006].</p> <p>Годовая частота тяжелых инфекций <0,5 при дозе 200–600 мг/кг/3–4 нед [Guidance ... , 2005].</p> <p>После начала лечения ВВИГ частота пневмоний и ушных инфекций снизилась с 51 % до 27 %, бронхита – с 55 % до 40 % [Primary ... , 2005], острых синуситов – с 57 % до 38 %, диареи – с 49 % до 3 %, менингитов – с 22 % до 3 %, абсцессов и септического артрита – с 16 % до 5 % и 8 % соответственно, пиелонефрита – с 5 % до 0 % [Aghamohammadi A. et al., 2006], число больных с пневмонией – с 84 % до 22 %, число инфекций на одного больного в год – с 5,0 до 1,53 (p<0,001) [Busse P.J. et al., 2002], годовая частота небактериальных инфекций – с 0,510 до 0,083, бактериальных инфекций – с 0,398 до 0,059 (p<0,001) [Quartier P. et al., 1999]; годовая госпитализация, вызванная инфекцией, снизилась с 1,08 до 0,24 случая (p<0,05), обусловленная</p>

Продолжение таблицы 8

1	2	3	4
			<p>пневмонией – снизилась с 0,58 до 0,05 (p=0,08) [Aghamohammadi A. et al., 2004]; уменьшилось на 75 % число дней с лихорадкой и/или антибиотикотерапией, на 91 % – лечения в госпитале, на 50 % – отсутствия в школе, на 70 % – нахождения в постели, на 65 % – с инфекцией (p<0,001) [Galli E. et al., 1990].</p> <p>Профилактика раковых заболеваний ВВИГ у больных с ПИД [Cristina M. et al., 2004]; в отсутствие лечения ИГ – 400-кратное возрастание риска лимфомы у женщин с ОВИН на 4–5-м десятке жизни [Cunningham-Rundles C., Bodian C., 1999]</p>
<p>Эффективность иммуномодулирующая, противовоспалительная, иммунорегуляторная (альтернативное лечение дает более серьезные побочные реакции)</p>	<p>- ВВИГ в малых дозах не рекомендован для иммуномодуляции</p>	<p>++ ПКИГ пока не рекомендован для иммуномодуляции [Chapel H.M. et al., 2000]. Однако, с учетом высоких остаточных концентраций в крови и возможности перехода на 20 % формулирование, вероятно, как и ВВИГ, будет рекомендован к применению</p>	<p>+++ «Золотой стандарт». Исключительно ВВИГ. Применение более высоких доз ВВИГ, по сравнению с другими формами введения, обеспечивает более высокий потенциал иммуномодулирующей терапии [Orange J.S. et al., 2006]. У не леченных ИГ больных с синдромом Кавасаки наблюдается 80 % смертность и тяжелые сердечные расстройства – у 25 % выживших [Khowsathit P. et al., 2002; Lee K.Y. et al., 2005]. Смертность</p>
<p>Пока проблемна генотерапия больных SCID (альтернативное лечение), так у 2 из 10 детей после генотерапии возникла острая лимфоцитарная лейкемия (Т-клеточная лейкемия), вызвавшая временное приостановление данного вида лечения [Buckley R.H., 2002; Hacein-Bey-Abina S. et al., 2003].</p>			

Окончание таблицы 8

1	2	3	4
			<p>при серьезном синдроме Гийена-Барре – 5–10 %. Длительность паралича снижается на 50 % при лечении ВВИГ, при условии лечения 14 сут с момента его наступления [Application ... , 2006]</p>
<p>Качество жизни больных с ПИД: HRQL (субъективная оценка пациентом состояния его здоровья) – способность выполнять ежедневно активные движения; физическое, социальное и эмоциональное функционирование, благополучие</p>	<p>Не показано лечение ВВИГ</p>	<p>HRQL (качество жизни, увязанное со здоровьем) улучшилось и стало сравнимым с HRQL практически здоровых лиц при дозе ПККИГ 100 мг/кг/нед и 20 мл/ч/насос, число визитов к врачу сократилось с 7 до 3 в год [Garduf A. et al., 1993]. Возможность применения ИГ на дому обеспечивает достойное качество жизни личное и семейное, гибкость, способность (взрослого и ребенка) двигаться, готовить пищу, обедать с семьей, не мешать качеству их нормальной активности, работать с документами, играть с друзьями [Daly P.V. et al., 1991], меньшее ограничение персонального времени, планов семьи, независимость, поездки, учебную активность, снижение страха и беспокойства [Gardulf A. et al., 2004], работоспособность [Cochrane S., 1997; Sigstad H.M. et al., 2005]</p>	<p>HRQL нормализовалось, не отличалось от HRQL практически здоровых лиц [Howard V. et al., 2006]. Предпочитали ВВИГ 11 против 10, предпочитающих ПККИГ [Chapel H.M. et al., 2000]</p>
		<p>Число дней отсутствия в школе/на работе, без лечения и при лечении ИГ, составило 23,3 против 6,1; проведенных в госпитале, соответственно, составило 19,8 против 12,5 [Bodo Grimbacher, 2007]</p>	

Справедливости ради необходимо отметить, что в сравнительном исследовании, проведенном G. Cozon (2006), он наблюдал при введении препаратов ВВИГ и ПКИГ возникновение только слабых побочных реакций, не требующих вмешательства врача. Но все же, если при применении ВВИГ более частыми побочными проявлениями были головная боль и усталость, т.е. системные реакции, то при использовании ПКИГ – болезненность, эритема (покраснение), уплотнение, раздражение, шелушение в месте введения, т.е., как правило, местные реакции.

Следовательно, для каждого пути введения имеются свои предпочтения, противопоказания и показания.

Особенно радует результат применения препарата ПКИГ для иммунозаместительной терапии у беременной женщины с ОВИН и спленэктомией. Введение было толерантным, поддерживался нормальный уровень IgG, во время беременности не наблюдалось серьезных инфекций; ребенок также родился с нормальным уровнем IgG, без внутриутробного и послеутробного инфицирования [Berger M. et al., 1982]. Положительный опыт иммунозаместительной терапии у беременных с первичным иммунодефицитом IgG позволит в дальнейшем расширить возможности иммуноглобулинотерапии для особой категории пациентов – одновременно матери и ее плода. Это связано с тем, что иммуноглобулины переходят в основном к плоду в последние месяцы беременности (важный признак доношенности) и материнские антитела предупреждают инфекцию в первые 4–6 месяцев жизни ребенка, затем уже на защиту встают собственные антитела ребенка. Также важен уровень IgG в крови матери, так как при их недостатке такой же дефицит антител наблюдается у новорожденного, и он с первых дней жизни оказывается восприимчивым к бактериальным инфекциям. Поэтому очень перспективным является применение препарата ПКИГ у беременных со сниженным уровнем иммуноглобулинов.

В Скандинавии получили развитие два протокола подкожного применения иммуноглобулина: быстрый [Gardulf A. et al., 1991, 1995] и медленный – 1–3 мл/ч [Berger M. et al., 1980; Roord J.J. et al., 1982]. В настоящее время во всех странах используют быстрый, или стандартный, протокол введения ПКИГ – со скоростью 10–20 мл/ч, в связи с безопасностью и удобством такого применения препарата.

Замечательно, что эти два пути введения двух препаратов (ВВИГ и ПКИГ) отличаются фармакокинетикой, фармакодинамикой и профилем побочных реакций, другими основными характеристиками, что позволяет каждому из них занять свою нишу применения, а врач и пациент могут остановить свой выбор на том или ином препарате иммуноглобулина в зависимости от показаний и противопоказаний, стоимости лечения, необходимости введения на дому, исходного уровня IgG в плазме крови.

Биодоступность препарата ИГ для подкожного введения Vivaglobin составляет 73 % по сравнению с биодоступностью препарата ИГ для внутривенного введения [Smith G.N. et al., 1972]. С одной стороны, при подкожном введении замедляется появление максимума пика IgG и наблюдается более низкий его пик в плазме по сравнению с введением ВВИГ, но, с другой стороны, поддерживается относительно более стабильная концентрация сывороточного IgG во времени при еженедельном введении [Waniewski I. et al., 1994]. Для достижения одинаковой площади под кривой доза Vivaglobin должна составлять 137 % от эквивалентной еженедельной дозы препарата ИГ для внутривенного введения. Профиль сывороточной концентрации IgG при применении ПКИГ соответствует нормальной популяции, т.е. более физиологичен. Поэтому, после проведенного отбора пациентов для лечения ПКИГ на дому и после специального тренировочного периода, возможно продолжение лечения препаратом на дому самостоятельно, но, конечно, под контролем родственника или знакомого. Так, доза ПКИГ 160 мг/кг в неделю сравнима по увеличению уровня IgG в сыворотке крови с дозой ВВИГ 400–600 мг/кг в месяц [Immune ... , 2006].

Сравнение влияния двух путей введения препаратов ИГ (ВВИГ и ПКИГ) в одинаковой дозе на эффективность лечения больных с иммунодефицитом показало практически их одинаковую эффективность – по частоте инфекций, количеству дней отсутствия на работе или в школе, уровню IgG в крови, поэтому нельзя отдать предпочтения ни тому, ни другому [Chapel H.M. et al., 2000].

Что касается препарата ВВИГ, то он при введении медленно абсорбируется из мышцы в сосудистое русло [Martin P.R. et al., 1959; Smith G.N. et al., 1972]. Одновременное введение внутримышечно и внутривенно равных количеств иммуноглобулина, меченного радиоактивным йодом, соответственно, ^{125}I и ^{131}I , показало, что максимальный уровень в крови при внутримышечном введении составляет только 30 % от уровня иммуноглобулина при внутривенном введении. И этот максимальный уровень в крови достигается при внутримышечном введении лишь на вторые–третьи сутки после введения.

Все это говорит о том, что в профилактике, особенно постэкспозиционной, при важности скорейшего наступления эффекта при дефиците времени для контактных лиц, при терапии острых инфекционных заболеваний или их обострений (рецидивов), когда сроки введения иммуноглобулина ограничиваются либо временем контакта с инфекционным больным, либо началом или обострением заболевания, предпочтение отдается внутривенной форме препарата, так как выигрывает составляет одни–пять суток по сравнению с наступлением эффекта при внутримышечном и, особенно, при подкожном введении. Следовательно, по скорости достижения максимальной концентрации IgG в крови в зависимости от пути введения иммуноглобулина

располагаются в следующем порядке: внутривенный, внутримышечный, подкожный. Следует отметить, что при внутривенной форме введения наблюдается не только быстрый подъем концентрации IgG в крови, но и быстрый спад. Скорость катаболизма после достижения равновесия примерно одинакова для всех препаратов иммуноглобулина, независимо от пути введения [Hofer F. et al., 1975].

Учитывая важность скорейшего достижения максимальной концентрации IgG в крови, отметим преимущество внутривенного введения, так как согласно данным, представленным в таблице 8, максимальная концентрация при прочих равных условиях – одинаковой вводимой дозе и одинаковой (однократной) частоте введения – составит 100 % при внутривенном, 30 % – при внутримышечном и 73 % – при подкожном введении. Следовательно, максимальная концентрация IgG в плазме при внутривенном введении превысит в 1,37 раза концентрацию при подкожном и в 3,33 раза – при внутримышечном введении. Значит, при глубоком дефиците IgG в крови и необходимости получить высокую концентрацию IgG в крови и в организме с профилактической или лечебной целью, предпочтительней выглядит внутривенный путь. Однако, достигаемая более высокая концентрация IgG в крови, необходимая для большего эффекта, имеет и обратную сторону медали – может способствовать большей частоте возникновения побочных реакций [Nelson M.R., 2000], что всегда необходимо учитывать клиницистам.

Если самым важным является достижение стабильной во времени, равномерной и безопасной концентрации IgG, соответствующей концентрации его в плазме крови нормальной популяции доноров, следовательно, более высокой остаточной концентрации в критический период, а именно перед введением новой дозы иммуноглобулина, что особенно ценно для предупреждения инфекционных заболеваний у иммунодефицитных больных, при максимальном сохранении качества жизни (возможность применения на дому в отсутствие медсестры и врача) и снижении экономических затрат, то на первый план выходит подкожный препарат. За рубежом допускается применение внутривенного препарата на дому, но при условии введения его медицинским работником (медсестрой), поэтому для нас выглядит более ценным безопасностью применения на дому подкожного препарата, так как он может применяться на дому самостоятельно, следовательно, препарат иммуноглобулина для подкожного введения имеет наиболее высокий уровень безопасности.

C. Sewel (2004) считает, что можно ежедневно вводить от 3 до 4 мл иммуноглобулина медленно подкожно, как вводят инсулин диабетикам, при условии, что требуется менее 15 г иммуноглобулина каждые три недели, так как в противном случае затруднительно обеспечить безболезненность подкожного введения больших объемов. Эта проблема безболезненности подкожного введения больших объемов ИГ

решается начальным введением препарата ВВИГ, в виде насыщающих доз, с дальнейшим переходом на поддерживающие дозы препарата ПКИГ.

Но при этом необходимо всегда помнить, что частота (интервал) введения и доза препарата зависят от состояния пациента: во-первых, от уровня дефицита IgG-антител, а, во-вторых, от скорости катаболизма иммуноглобулина в организме, который индивидуален у каждого больного [Haeneу M., 1994]. Препарат иммуноглобулина человека нормального для подкожного введения в качестве безопасной и эффективной альтернативы препарату иммуноглобулина человека нормального для внутривенного введения предназначен иммунодефицитным больным для самостоятельного введения на дому. Альтернативность заключается в возможности легко заменить им препарат иммуноглобулина человека нормального для внутривенного введения в случае возникновения побочных эффектов при введении последнего (ВВИГ) или при затрудненном доступе к венам, в частности, у детей. Такие проблемы могут возникать у 25 % пациентов, получающих препарат внутривенного иммуноглобулина (Infusion Nurses Examine Need for Standards of Practice in Immunoglobulin Therapy. As Use of Life-Saving Therapy Expands, Need Arises for Consensus on Treatment Protocol. King of Prussia, PA – 08/12/2006 // J. Infusion Nursing. – July-August, 2005.). Авторы этого документа идут еще дальше и в силу большей безопасности и равной эффективности требуют, чтобы препарат ПКИГ, по сравнению с препаратом ВВИГ, вводился более часто. Однако, РФ пока, к сожалению, не уделяет препарату ПКИГ должного внимания, поэтому говорить о какой-либо конкуренции между препаратами ПКИГ и ВВИГ не имеет смысла.

Если препарат ВВИГ применяется в госпиталях (больницах), как правило, один раз в 2–4 недели, с продолжительностью введения 2–4 ч, то препарат ПКИГ – один раз в неделю, при продолжительности введения 1–2 ч, и может даже применяться на дому, т.е. не мешает социальной и семейной жизни, работе, отпадает необходимость частого посещения больницы (госпиталя) [Information for patients ... , 2004], но в тоже время при посещении медучреждения (применение ВВИГ) больной находится под контролем медперсонала. Однако необходимо всегда помнить, что инъекция препарата иммуноглобулина, первая, при использовании нового бренда, введении его впервые диагностированному пациенту, при наличии в анамнезе побочных реакций, должна проводиться исключительно в больничных условиях, а не на дому [Diagnostic ... , 2006].

Наверное, достаточно сказано о том, что отличает препараты иммуноглобулинов для подкожного и внутривенного введения друг от друга, объединяет же их главное – сохранение и продление жизни, в первую очередь, иммунодефицитных больных. Если вероятная продолжительность жизни больных с первичным иммунодефицитом при

недиагностировании и отсутствии лечения препаратами иммуноглобулинов составляет около 12 лет, то при применении их может достичь и 50 лет [Application ... , 2006].

Применение препаратов иммуноглобулинов для подкожного (ПКИГ) и внутривенного (ВВИГ) введения является стандартной процедурой для замещения дефицита иммуноглобулинов при первичных и вторичных иммунодефицитах, так как промедление с их введением, в том числе из-за несвоевременной диагностики, и нерегулярное использование приводят к развитию инфекций, угрожающих жизни, поэтому данная категория препаратов назначается и применяется пожизненно.

Трудности внедрения в клиническую практику Российской Федерации препарата иммуноглобулина человека нормального для подкожного введения

К сожалению, в РФ пока не поставлена должным образом система обеспечения больных с гуморальным или комбинированным иммунодефицитом, сопровождающимся количественным или качественным нарушением антителопродукции, портативными насосами для подкожного введения препаратов иммуноглобулинов, в связи с чем препарат ИГЧН применяется исключительно внутримышечно. Но, как считает родоначальник препарата ВВИГ в России В.В. Анастасиев (2006), проблема внедрения подкожного применения препарата иммуноглобулина человека нормального для внутримышечного введения, – это скорее проблема внедрения его в клиническую практику, т.е. задача организационно-управленческого плана, так как сам препарат иммуноглобулина для экстравазального введения внедрен в производство уже более полувека тому назад. Поэтому, применение препарата иммуноглобулина человека нормального, выпускаемого в РФ, подкожно – это скорее задача Министерства здравоохранения и клиницистов, так как отечественный препарат по своим характеристикам соответствует зарубежным препаратам, только производителям необходимо решить и согласовать с контролирующими органами и клиницистами основной вопрос – о форме выпуска препарата: во флаконах или в одноразовых шприцах объемом 3, 5, 10, 15 и 20 мл, соответствующих по объему портативным насосам. Наверное, отладка данного пути введения в России произойдет сначала в больницах, дневных стационарах и даже в поликлиниках, а затем уже произойдет переход к самостоятельному использованию на дому.

Глубоко беспокоит тот факт, что, как указала профессор Анна Sediva на Европейской согласительной конференции по ПИД в 2006 году, Россия по применению в терапии больных с первичным иммунодефицитом ПКИГ (современного безопасного метода лечения) оказалась последней в списке среди ряда стран Европы (Эстония, Венгрия, Литва, Словакия, Румыния, Россия). Актуальность данного направления обусловлена тем, что реальная частота ПИД в Европе достигает 1:250–1:500 человек или около 2,6 миллионов, из которых до 800 тысяч (30 %) имеют клинические проявления [The First ..., 2002]. Он встречается намного чаще, чем инсулинозависимый диабет, гемофилия, рассеянный склероз [Hammarström L., 2006]. И встречается гораздо чаще, чем гемофилия (<1:15000), cystic fibrosis – киста мочевого пузыря (1:30000), болезнь Гентингтона (1:30000) и фенилкетонурия (<1:18000) в США [Buckley R.H., 2007]. Однако, пока больным с ПИД незаслуженно уделяется мало внимания. Проблема заключается в необходимости проведения своевременной, ранней иммунологической и генетической

лабораторной диагностики с первых дней жизни ребенка для предупреждения угрожающих жизни состояний из-за ПИД, хотя клиническая симптоматика может развиваться и во второй, и даже в третьей декаде жизни. Так как прогноз жизни пациента определяется промежутком временем, прошедшим от появления симптомов до постановки диагноза и начала адекватной иммунной терапии.

Разрешите для общей информации ознакомить Вас с тем, как препарат ПКИГ применяется в США. Фирма «Coram Inc.», ведущий провайдер инфузий на дому и специализированного фармацевтического дистрибьютерского сервиса, обеспечивает жизнеподдерживающую терапию на дому больных с ПИД препаратом иммуноглобулина (стандарт лечения), которых насчитывается в США около 50000 человек, из них 70 % получают терапию ВВИГ и ПКИГ. Coram Inc. снабжает больных препаратом ПКИГ и портативным насосом, обеспечивает инфузионную тренировку, поддержку и обучение через 72 полносервисных отделения и 1200 человек персонала – медсестер и фармацевтов. Кроме того, сами производители препаратов иммуноглобулинов принимают в этом активное участие. Производитель препарата Vivaglobin фирма «CSL Behring» запустила программу «VITAL» («Жизнь») – образовательную программу тренировки и обучения для провайдеров по медицинскому уходу и для пациентов по применению препарата ПКИГ на дому. Через программу «VITAL» производитель предлагает медсестрам и врачам различные инструменты и программы, чтобы помочь им в обучении больных самостоятельному применению препарата на дому. Думается, ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ, как крупнейший отечественный производитель иммуноглобулиновых препаратов, мог бы при поддержке МЗ РФ реализовать подобную программу для населения Российской Федерации.

Все пациенты, начинающие применять препарат Vivaglobin, получают стартовый набор для помощи, включающий руководство по применению, информацию о препарате и журнал лечения. Специалисты аптек, по контракту распределяющие препарат Vivaglobin, обеспечивают тренировку больного, а также снабжают самим препаратом, инфузионным насосом, иглами, трубками и любыми другими принадлежностями, необходимыми при проведении лечения. Обычно в среднем пациенту требуются 4–5 образовательно-тренировочных сеансов с медсестрой до начала самостоятельного применения препарата.

Вирусологическая безопасность препарата иммуноглобулина человека нормального для экстравазального применения

Препарат «Иммуноглобулин человека нормальный для внутримышечного введения» – это классический, в лучшем значении слова, консервативный препарат, так как в мире он выпускается уже с 1946 г., и все по одному и тому же производственно-технологическому методу Кона [Cohn E.J. et al., 1946], обеспечивающему высокую вирусологическую безопасность и толерантность [Chapel H.M., 1994]. До настоящего времени технология его получения существенно не изменилась, и не известно практически ни одного документально подтвержденного случая заражения препаратом иммуноглобулина человека нормального для внутримышечного введения за все время производства его в мире. С 1994 года по настоящее время не было сообщено ни об одном случае [Reinstatement..., 2007] вирусной трансмиссии при применении любого лицензированного вирус-инактивированного иммуноглобулина. Следовательно, препарат иммуноглобулина человека нормального для внутримышечного введения показал превосходную вирусологическую безопасность. Однако, это не свидетельствует о том, что можно ни о чем не беспокоиться и ничего не делать для повышения безопасности в отношении известных и неизвестных вирусов. Все всемирно известные фирмы, производящие препараты иммуноглобулина для экстравазального применения, внедряли дополнительные методы удаления/инактивации вирусов, применяемые ранее производителями препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения, – каприлатный, инкубацию при pH 4, нанофильтрацию, один из вариантов сольвент-детергентной обработки или пастеризацию, хотя в отношении последнего метода имеются многочисленные вопросы. Ведущие филиалы ФГУП НПО «Микроген» МЗ РФ – «Имбио» и «Иммунопрепарат», в содружестве с контролирующими организациями РФ – ГНИИСКМБП им. Л. А. Тарасевича и ГНЦ РАМН, внедряют три технологических метода повышения вирусологической безопасности – сольвент-детергентный, каприлатный, нанофильтрацию – в производство препаратов иммуноглобулинов для внутримышечного и внутривенного введения. Хочется, однако, во-первых, отметить одну важную деталь – метод пастеризации иммуноглобулина, включающий воздействие температуры 60 °С в течение 10 ч, входит в абсолютное противоречие с требованием Федерального регистра США: «Конечный продукт стерилизуется немедленно после получения. Никогда в процессе производства продукт не должен подвергаться воздействию температуры выше 45 °С, и после стерилизации продукт не должен экспонироваться при температуре выше 32 °С более 72 часов». И, во-вторых, метод выдерживания при повышенной температуре обычно

используется для ориентировочного ускоренного определения срока годности препарата. Следовательно, мы искусственно сокращаем этим как срок годности препарата при хранении, так и полупериод его жизни в организме человека при проведении стадии пастеризации, однако тем не менее сроки годности пастеризованных препаратов почему-то остаются прежними и пока никто не может ответить на поставленные вопросы. Положительным моментом пастеризации можно считать некоторое снижение частоты и выраженности побочных реакций на препарат (боль, краснота, раздражение, синяк), по сравнению с частотой и выраженностью их при введении аналогичных непастеризованных препаратов [Product ... , 2006]. Поэтому можно предположить, что пастеризованные препараты иммуноглобулинов более безопасны и могут быть назначены более чувствительным пациентам.

Согласно «Note for guidance on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for subcutaneous and intramuscular use» (ЕМЕА/СРМР/ВРWG/283/00), в процессе производства препарата иммуноглобулина должны использоваться методы удаления/инактивации вирусов в соответствии с рекомендациями «Note for guidance on virus validation studies: the design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses» (ЕМЕА/СРМР/ВРP/268/95) и «Note for guidance on plasma-derived medicinal products» (ЕМЕА/СРМР/ВРP/269/95). Эти методы продемонстрировали эффективность в отношении оболочечных вирусов, но проблемны в отношении безоболочечных вирусов, поэтому безопасность препаратов ПКИГ/ВМИГ должна быть подтверждена в клинических испытаниях (ЕМЕА/СРМР/ВРWG/283/00). В ходе их также должны быть проконтролированы у пациентов титры анти-А-, анти-В-, анти-Д-антител при введении высоких доз препаратов.

Международные требования к качеству препарата иммуноглобулина человека нормального для внутримышечного и подкожного введения

Проверим, насколько в действительности отечественный препарат иммуноглобулина человека нормального для внутримышечного введения соответствует известным нам международным нормативным требованиям Европейского Союза (ЕМЕА, СРМР, Европейской, Британской и Американской фармакопей), Федерального регистра США, Всемирной организации здравоохранения (таблица 9). Необходимы ли серьезные финансовые вливания Правительства РФ и Министерства здравоохранения РФ, производителей иммуноферментных тест-систем, крупнейшего отечественного производителя иммунобиологических препаратов – ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ в производство, качество, стандартизацию, валидацию вышеуказанного препарата?

Международные нормативные требования к препарату иммуноглобулина человека для экстравазального применения:

1 Требования Европейского Союза (ЕС, ЕР, ЕМЕА):

1.1 Препарат «Иммуноглобулин человека нормальный для внутримышечного введения», изготавливаемый в РФ, в основном соответствует требованиям Европейского Союза (2002) – «Core SPC for human normal immunoglobulin for subcutaneous and intramuscular use» (ЕМЕА/СРМР/ВРWG/282/00):

по распределению субклассов IgG соответствует распределению их в нормальной человеческой плазме;

по минимальному содержанию IgG (электрофоретической чистоте) – 96 % (РФ) против 90 %;

по содержанию IgA.

Однако контролирующие органы РФ должны решить вопрос о необходимости контроля и подтверждения этих показателей в каждой серии, или в каждой 10–20-й серии. Также остаются довольно серьезные вопросы, связанные с тест-системами для определения содержания IgA и субклассов IgG: сертифицированы ли они в РФ ведущим национальным органом контроля, и используются ли утвержденные референс-материалы, откалиброванные по международным стандартам или международным референс-материалам.

Препарат ИГЧН только частично удовлетворяет требованиям Европейского Союза по показаниям к применению, по количественному и качественному составу.

Таблица 9 – Требования Европейской, Британской и Американской фармакопей, Всемирной организации здравоохранения, Федерального регистра США, Европейского агентства по контролю качества лекарственных препаратов к препарату иммуноглобулина человека нормального для экстравазального применения

Контролируемые параметры	Европейская (0338) и Британская (1051, 1083) фармакопеи (EP, BP)	Иммуноглобулин человека. Федеральный регистр США – 21CFR640.100–104; USP31-NF26	Core Summaries of Product Characteristics for human normal immunoglobulin for subcutaneous and intramuscular use (EMA/CPMP/BPWG/282/00)	Note for guidance on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for subcutaneous and intramuscular use (EMA/CPMP/BPWG/283/00)	ВОЗ (TRS № 840, 1994)
1	2	3	4	5	6
Лекарственная форма	Жидкая или лиофилизированная форма для внутримышечного введения. Если лиофилизат, то контейнеры закрываются под вакуумом или в атмосфере инертного газа	Раствор для внутримышечного и подкожного введения	Раствор или лиофилизат для внутримышечного и подкожного введения	Не уточнено	Не уточнено
Вирусологическая безопасность	Стадии удаления и/или инактивации вирусов	Не транслировать вирус гепатита	ВМИГ имеет подтвержденную вирусобезопасность. Важное значение для вирусологической безопасности в отношении оболочечных вирусов имеет содержание антител к вирусу гепатита А и парвовирусу В19. Методы инактивации/удаления вирусов должны быть включены в производственный процесс и провалидированы с использованием модельных вирусов – HIV, HCV, HBV, HAV, parvovirus В19. Риск трансмиссии инфекционных	Производители препаратов ИГ обязаны оптимизировать вирусологическую безопасность с помощью трех основных подходов: 1) строгого отбора доноров и скрининга донаций, включая тестирование на HBsAg, антитела к HCV и HIV 1+2; 2) скрининга пула плазмы на HBsAg, антитела к HCV и HIV 1+2, и РНК HCV с применением полимеразной цепной реакции (CPMP/390/97); 3) использования методов удаления / инактивации вирусов согласно «Note for Guidance on virus validation studies: the design, contribution and interpretation of studies validating	Производители обязаны валидировать производственные стадии на способность удалять/инактивировать вирусы, используя релевантные модельные вирусы. Когда в процесс фракционирования внесена модификация или дополнительная стадия, должна быть проведена ревалидация или валидация с использованием вирусов, должно быть проведено тестирование in vivo/in vitro

Продолжение таблицы 9

1	2	3	4	5	6
			<p>агентов снижается за счет отбора доноров с помощью опроса и сбора анамнеза и скрининга индивидуальных донаций и пула плазмы на HbsAg и антитела к ВИЧ и HCV; тестирования пула на HCV-геномный материал. При каждом применении пациенту необходимо записывать наименование препарата и номер серии</p>	<p>the inactivation and removal of viruses» (CPMP/BWP/268/95) и «Note for guidance on plasma-derived medicinal products» (CPMP/BWP/269/95). Эти процедуры высоко эффективны в отношении оболочечных вирусов. Должно быть изучено влияние их на активность и биологические характеристики. Если значительное влияние на активность не может быть исключено, должны быть представлены данные по эффективности, безопасности, фармакокинетике при первичных иммунодефицитах. Клинические испытания, в отличие от доклинических, не считаются подходящими для исследования безопасности препарата в отношении оболочечных и безоболочечных вирусов. Однако заявитель должен представить все доступные данные клинических испытаний</p>	
<p>Остаточное содержание вирус-инактивирующих агентов</p>	<p>Должно быть показано, что остаточные количества вирус-инактивирующих агентов не вызывают побочных реакций у пациентов</p>	<p>Не уточнено</p>	<p>Не уточнено</p>	<p>Не уточнено</p>	<p>Не уточнено</p>
<p>Безопасность</p>	<p>Хорошая толерантность при введении животным и при испытаниях в</p>	<p>Метод производства должен обеспечивать получение безопасного препарата для внутримышеч-</p>	<p>Не уточнено</p>	<p>Не уточнено</p>	<p>Метод производства должен давать безопасный продукт. Каждая серия тестируется на токсичность. Внутривенная инъек-</p>

Продолжение таблицы 9

1	2	3	4	5	6
	клинике на людях при введении внутримышечно	ного и подкожного введения			ция по 0,5 мл препарата, как минимум, двум мышам массой около 20 г, и по 5,0 мл, как минимум, двум морским свинкам массой около 350 г. Препарат проходит тест, если в течение 7 суток ни одно животное не погибло и не показало признаков заболевания или потери массы тела
Сырье	Плазма для фракционирования (EP, монография 0853), антибиотики отсутствуют	Сырье (донорская плазма человека, полученная из крови, согласно CFR640.1–640.5, или из плазмы, согласно CFR640.60–640.76) не содержит вспомогательных материалов иных, чем цитрат или раствор цитрат-глюкозного антикоагулянта. Сырье свободно от добавок, которые могут повлиять на чистоту, активность и безопасность продукта	Отбор доноров. Скрининг донаций на HBsAg, антитела к HCV, ВИЧ-1 и ВИЧ-2, пула на это же и дополнительно на РНК вируса гепатита С	Отбор доноров. Скрининг донаций на HBsAg, сифилис, антитела к HCV, ВИЧ 1+2, пула на это же и дополнительно на РНК вируса гепатита С (CPMP/ICH/135/95)	Отбор доноров. Тестирование всех индивидуальных донаций на ВИЧ 1+2, HBsAg (HBV), антитела к HCV. Политика обязательного тестирования определяется национальными органами контроля и изменяется в соответствии с текущими знаниями. Карантинизация. Температура заморозки должна быть эффективна, подвергаться мониторингу. Температурное окружение сырья должно обеспечить адекватную защиту при временных проблемах с морозильником. Избегать вспенивания. Избегать повреждения контейнеров и утечек из-за потенциальной биоопасности
Объем (размер) объединенного пула	Не менее чем от 1000 доноров	Каждая серия ИГ должна представлять объединение примерно равных количеств материала-	Не менее чем от 1000 доноров	Не уточнено	Не менее чем от 1000 доноров

Продолжение таблицы 9

1	2	3	4	5	6
плазмы		ла от не менее 1000 доноров (определение серии препарата)			
Активность антител	Антитела, как минимум, к двум видам возбудителей: к одному виду бактерий и к одному виду вирусов, в международных или стандартных единицах референс-препарата	Каждая серия препарата должна содержать минимальные допустимые уровни: дифтерийного анти-токсина – ≥ 2 ед/мл (определяемого в тесте <i>in vivo</i> на морских свинках, USP) и адекватные нейтрализующие титры: против кори, и, по крайней мере, против одного типа полиомиелита, при сравнении с референс-иммуноглобулином CBER и FDA для определения титров противокоревых антител, антител против I, II и III типов вируса полиомиелита. Референс-материалы должны быть получены из CBER. Если конечный объем раствора препарата хранился при температуре > 5 °C, тесты для определения уровня антител должны	Не уточнено	Антитела, как минимум, к двум видам возбудителей: к одному виду бактерий и к одному виду вирусов, в международных единицах. При регистрации препарата – содержание клинически значимых релевантных антител: антибактериальных – против <i>C. diphtheriae</i> , <i>H. influenzae</i> (тип B), <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. pyogenes</i> ; противовирусных – против вируса гепатита A (минимум 100 МЕ/мл, если в клинических показаниях указана профилактика гепатита A) и гепатита B, цитомегаловируса, varicella-zoster, кори, краснухи, парвовируса B19, полиомиелита (тип I). Количественное определение <i>in vivo</i> и/или <i>in vitro</i> нейтрализующей активности антител в зависимости от обозначенной нейтрализующей активности	Тестирование активности должно осуществляться при концентрациях, соответствующих концентрациям в конечном препарате. Национальным органом контроля должно быть выбрано как минимум два вида антител для определения активности. Конечный продукт проходит тест на активность, если содержит, как минимум, разрешенный уровень антител, установленный национальным органом контроля. Если нормальный ИГ используется для профилактики и лечения частных инфекций, титр специфических антител должен быть указан

Продолжение таблицы 9

1	2	3	4	5	6
		<p>быть поставлены после такого же хранения с образцом сохраненного материала</p>			
<p>Антитела к вирусу гепатита А (если в инструкции предусмотрена профилактика)</p>	<p>Аттестованная активность не < 100 МЕ/мл при сравнении с референс-препаратом (ИГ человека против гепатита А – BRP или ВОЗ), используя иммуноанализ, соответствующей чувствительности и специфичности. Выявляемая активность – не ниже аттестованной, не должна отличаться от определенной активности для серии – не <80 % и не >125 % (p=0,95)</p>	<p>Не установлено</p>	<p>Не <100 МЕ/мл</p>	<p>Для препарата, показанного для профилактики гепатита А, – ≥ 100 МЕ/мл. Для ВМИГ – при ≥ 100 МЕ/мл данные по клинической эффективности при регистрации препарата не требуются</p>	<p>Не уточнено</p>
<p>Фактор концентрирования антител по сравнению с пулом плазмы</p>	<p>При содержании белка 160 г/л – минимум в 10 раз</p>	<p>Способность концентрировать 10-кратно, по сравнению с сырьем, как минимум, антитела против двух видов возбудителей заболеваний</p>	<p>Не уточнено</p>	<p>При содержании белка 160 г/л способность концентрировать 10-кратно, по сравнению с исходным материалом для ВМИГ, антитела, как минимум, против двух видов возбудителей заболеваний – против одного вида бактерий и одного вида вирусов, активность которых выражена в международных единицах</p>	<p>При содержании белка 160 г/л способность концентрировать 10-кратно, по сравнению с исходным материалом, как минимум, антитела против двух видов возбудителей – против одного вида бактерий и одного вида вирусов, для которых установлены международные или стан-</p>

Продолжение таблицы 9

1	2	3	4	5	6
					<p>дартные единицы активности, например, антитела против вируса полиомиелита, вируса кори, стрептолизина О, α-токсина стафилококка, токсинов дифтерии и столбняка. Для ИГ, формулированных при концентрации <16 %, фактор концентрирования может быть пропорционально ниже</p>
<p>Стабилизированный раствор или лиофилизат</p>	<p>Стабилизированный раствор, например, в растворе натрия хлорида (9,0 г/л), в растворе глицина (22,5 г/л). Лиофилизат стабилизирован глицином (60 г/л). Должно быть показано отсутствие вредного влияния на конечный препарат присутствующего количества стабилизатора</p>	<p>Раствор глобулинов, содержащий 0,3 М глицина</p>	<p>Не уточнено</p>	<p>Не уточнено</p>	<p>Стабилизатор не должен оказывать вредного влияния на конечный препарат в присутствующем количестве и вызывать нежелательные реакции у людей. Стабилизатор должен быть разрешен национальным органом контроля. Стабильный раствор ИГ может быть получен в 0,3 М глицине или 0,15 М натрия хлориде</p>
<p>Содержание белка, г/л</p>	<p>Не <100 г/л и не >180 г/л; не <90 % и не >110 % от количества белка, указанного на этикетке</p>	<p>(16,5±1,5) %</p>	<p>160 г/л</p>	<p>160 г/л для ВМИГ</p>	<p>В конечном препарате ИГ человека нормального и специфического для внутримышечного введения должно быть белка 100–180 г/л. При концентрации ниже 100 г/л требуется разрешение национального органа контроля</p>

Продолжение таблицы 9

1	2	3	4	5	6
Субклассы IgG	Не установлено	Не установлено	Распределение как в нормальной плазме	Распределение как в нормальной плазме	Распределение субклассов IgG контролируется радиальной иммунодиффузией и провалидированным иммуноферментным анализом, который должен калиброваться против соответствующих международных референс-материалов
Fab- и Fc-функции (функциональная целостность)	п. 2.7.9 Тест на Fc-функцию иммуноглобулина	Не уточнено	Не уточнено	При регистрации препарата – способность фиксировать комплемент, опсонизация, фагоцитоз, антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность (ADCC)	Не уточнено
Электрофоретический состав (композиция протеинов)	Не <90 % с подвижностью основной полосы по данным средней трех измерений при концентрации белка в пробе 50 г/л (разбавляется 0,9 % раствором натрия хлорида) и объеме пробы 2,5 мкл/10 мм или 0,25 мкл/мм стрипа из ацетатцеллюлозного геля. Тест не признается валидным, если на электрофореграмме (с референс-препаратом ИГ человека для электрофореза – BRP)	Как минимум 96 % от общего содержания белка должен составлять IgG, определяемый по методу, утвержденному для каждого производителя директором СВЕР и исследователем FDA	Минимальное содержание IgG – не <90 %	Минимальное содержание IgG – не <90 % для ВМИГ	По составу – не менее 90 % IgG по методу, утвержденному национальным органом контроля

Продолжение таблицы 9

1	2	3	4	5	6
	% белка основной полосы выходит за пределы, установленные для референс-препарата				
Примеси (IgA, IgM, IgE и др.)	Не установлено	Не установлено	Должно быть указано максимально допустимое содержание IgA	При регистрации препарата должно быть указано максимально допустимое содержание IgA, IgM, IgE, анти-A- и анти-B-гемагглютининов и гемолизинов, анти-D-антител. У пациентов, получивших высокие дозы препарата, должны быть определены содержание и эффекты анти-A- и анти-B-гемагглютининов и анти-D-антител	Не уточнено
Антимикробные консерванты на стадиях фракционирования или в конечном растворе препарата	Для однодозовых препаратов не используются консерванты (антибиотики), в отличие от мультidoзoвых. Должно быть показано отсутствие вредного влияния на конечный препарат присутствующего количества консервантов	Не используются в течение всего процесса производства. Низкая температура или асептическая техника должны использоваться, чтобы минимизировать контаминацию микроорганизмами. Допускаются в конечном продукте	Не уточнено	Не уточнено	Антибиотики не должны использоваться с любой целью. В некоторых странах мертиолят и натрия тимерфонат (timerfonate) не разрешены к применению в качестве консервантов для ВМИГ
Подлинность	A _{Bp} . В тесте иммунопреципитации обнаруживаются только белки человеческого происхождения и	Не уточнено	Не уточнено	Не уточнено	Тест на подлинность для верификации препарата человеческого происхождения должен быть проведен как минимум с содержимым одного контейнера из

Продолжение таблицы 9

1	2	3	4	5	6
	<p>негативные реакции с антисыворотками, специфичными к белкам плазмы домашних животных, используемых в получении материалов биологического происхождения в данной стране. В_{ВР,ЕР}. Иммуноэлектрофоретическая техника. Основной компонент по данным иммуноэлектрофореза – IgG при исследовании пробы с концентрацией белка 10 г/л. Сравнение с нормальной сывороткой человека такой же концентрации. Возможно присутствие малых количеств других белков плазмы</p>				<p>каждой серии препарата. Дополнительно должны быть поставлены тесты, чтобы показать, что основной протеин – иммуноглобулин (радиальная иммунодиффузия или электрофорез)</p>
<p>Растворимость для лиофилизата</p>	<p>При добавлении объема растворителя, указанного на этикетке,</p>	<p>Не уточнено</p>	<p>Общее время растворения препарата должно соответствовать заявленному времени</p>	<p>Не уточнено</p>	<p>Не уточнено</p>

Продолжение таблицы 9

1	2	3	4	5	6
	препарат растворяется полностью течение 20 мин при температуре 20–25 °С				
Остаточная влажность для лиофилизата	Остаточная влажность _{ВР} не >3,0 %, определенная полумикрометодом или инфракрасной спектрофотометрией или методом высушивания. Допустимая остаточная влажность _{ЕР} устанавливается национальным органом контроля	Не уточнено	Не уточнено	Не уточнено	Не уточнено
рН	рН _{ЕР} 5,0–7,2; измерение в растворе, разбавленном до 1 % белка 0,9 % раствором натрия хлорида. рН _{ВР} 6,4–7,2	рН 6,8±0,4 при измерении в растворе, разбавленном до 1 % белка 0,15 М раствором натрия хлорида	Не уточнено	Не уточнено	рН конечного препарата измеряют при температуре его 20–27 °С. Препарат разводится 0,15 М раствором натрия хлорида до концентрации белка 10 г/л и должен иметь рН 6,9±0,5
Молекулярно-массовое распределение	Сумма площадей пиков мономеров и димеров IgG должна составлять не < 85 %, а агрегатов и полимеров – не > 10 %	Метод производства не должен влиять на целостность молекул иммуноглобулинов	Не уточнено	Количество мономеров, димеров, фрагментов, полимеров и агрегатов	Минимум 90 % – мономеры и димеры. Не более 10 % – фрагменты и агрегаты (олигомеры с молекулярной массой большей или равной молекулярной массе тримеров).

Продолжение таблицы 9

1	2	3	4	5	6
	<p>от общей площади хроматограммы. Концентрация белка в пробе обычно 4–12 г/л и доза 50–600 мкг (разбавляется исходный препарат 0,9 % раствором натрия хлорида). Колонка $l=0,3$ м или $0,6$ м, $d=7,5$ мм, интервал разделения – от 10000 до 500000 Да, $v=0,5$ мл/мин. Тест валиден при условии, что относительное время удерживания мономеров и димеров препарата соотносятся с референс-препаратом иммуноглобулина BRP – $1,00 \pm 0,02$</p>				<p>Тест и пределы утверждаются национальным органом контроля. Если утвержден минимальный допустимый уровень мономеров, то устанавливаются температура и время, при которых образец инкубируется до анализа. Измерение может быть осуществлено гелепроникающей хроматографией высокого или низкого давления</p>
<p>Прозрачность / мутность_{FDA} раствора; цветность раствора препарата</p>	<p>Прозрачный раствор, в течение хранения может появиться слабая мутность или минимальное количество взвешенных частиц.</p>	<p>Продукт должен быть свободен от мутности, определяемой визуальной инспекцией финального контейнера</p>	<p>Прозрачный или слабо опалесцирующий. Не использовать раствор мутный или с осадком. Восстановленный при растворении продукт должен до применения визуально проверяться на наличие частиц и изменение цветности</p>	<p>Не уточнено</p>	<p>Не уточнено</p>

Продолжение таблицы 9

1	2	3	4	5	6
	От бесцветного и слабо-желтого до светло-коричневого цвета. Лиофилизированный препарат – гигроскопичный белый или светло-желтый порошок или твердая хрупкая масса				
Стерилизация и нагревание	Бактериальный фильтр	Конечный продукт стерилизуется немедленно после получения. Никогда в процессе производства продукт не должен подвергаться воздействию температуры >45 °С, и после стерилизации продукт не должен экспонироваться при температуре >32 °С в течение >72 ч	Не уточнено	Не уточнено	Не уточнено
Антитела к HbsAg	Не <0,5 МЕ/г ИГ, определение иммунохимическим методом	Не установлено	Не установлено	При регистрации препарата определяются и указываются	Не уточнено
Пирогенность	Тест-доза – 1 мл/кг массы кролика	Не установлено	Не уточнено	Не уточнено	Внутривенно трем или более кроликам, ранее не получавшим препараты крови, вводится количество препарата с учетом массы кролика, как минимум

Продолжение таблицы 9

1	2	3	4	5	6
					эквивалентно пропорционально от рекомендуемой максимальной однократной человеческой дозы, но не более 10 мл/кг массы тела. Рекомендуемая тест-доза –1 мл/кг массы тела для препарата ИГ для внутримышечного введения
Хранение	Для жидкого / лиофилизированного препарата – в бесцветном стеклянном контейнере, защищенном от света. Для лиофилизата – в воздухо- непроницаемом бесцветном стеклянном контейнере, защищенном от света	Полуфабрикат фракции глобулинов («bulk») хранится в полном объеме до дальнейшего использования в точно идентифицированном и герметично закрытом сосуде. Глобулин-полуфабрикат, жидкий концентрат или в твердом состоянии (осадок), содержащий этанол или >5 % влаги, должен храниться при температуре ≤ минус 10 °С. Глобулин-полуфабрикат в твердом состоянии, свободный от этанола и содержащий <5 % влаги, должен храниться при температуре ≤ 0 °С	Не уточнено	Не уточнено	Жидкий иммуноглобулин должен храниться при температуре (5±3) °С и иметь срок годности не более трех лет

Продолжение таблицы 9

1	2	3	4	5	6
Стабильность	Должна быть продемонстрирована в подходящих тестах	Тест на тепловую стабильность. Около 2 мл материала каждой серии полностью законченного процесса не показывают любых видимых признаков желирования после выдерживания в закрытых стеклянных трубках (12 мм · 75 мм) при температуре 57 °С в течение 4 ч. Единый производственный процесс, дающий постоянный выход продукта	Не уточнено	В досье на препарат (документации) должно быть продемонстрировано постоянство значений показателей препарата от серии к серии	Для растворов иммуноглобулина тест на стабильность должен осуществляться для адекватного образца каждой серии путем выдерживания при температуре 37 °С в течение 4 недель (пока в РФ не соответствует). Не должно наблюдаться флоккуляции или желирования. Альтернативно или в добавление к данному тесту национальные органы контроля для изучения стабильности могут исследовать молекулярно-массовое распределение или проводить исследование на присутствие ферментов, таких как плазмин (фибринолизин)
Дата производства препарата FDA	Не уточнено	Датой производства препарата считается дата последнего отвалидированного теста на содержание противокоревых или противополиомиелитных антител	Не уточнено	Не уточнено	Не уточнено

Окончание таблицы 9

1	2	3	4	5	6
<p>Маркировка_{FDA}</p>	<p>Для жидкого препарата – объем в контейнере и содержание белка в г/л; для лиофилизата – количество белка в контейнере, путь введения, наименование или состав и объем растворителя для восстановления. Пригоден ли препарат для профилактики гепатита А, если да, то активность в МЕ/мл, наименование и количество антимикробных консервантов в препарате. ВР: дополнительно: - условия хранения, - дата окончания срока годности</p>	<p>Дополнительно к применяемой маркировке должно быть указано, что препарат запрещен к внутривенному введению, и не имеет непредписанной активности антител к вирусам гепатита</p>	<p>Наименование и адрес производителя / правообладателя, спецификация препарата</p>	<p>Не уточнено</p>	<p>Дополнительно на контейнере должно быть указано: «Исключительно для внутримышечного введения»</p>

Хотя каждый производитель препаратов крови в РФ использует признанные Европейским Союзом методы инактивации/удаления вирусов, внедрил карантинизацию плазмы, тестирование индивидуальных донаций на HBsAg и антитела к ВИЧ, HCV, и пула плазмы на это же и дополнительно на РНК вируса гепатита С, однако до сих пор не проведена валидация критических технологических стадий с использованием модельных вирусов – HIV, HCV, HBV, HAV, парвовируса В19 из-за отсутствия соответствующей национальной лаборатории. Кроме того, важное значение для вирусологической безопасности препаратов ИГ в отношении безоболочечных вирусов имеет количественное содержание антител к вирусу гепатита А и парвовирусу В19, в отношении которых в РФ нет аттестованных отечественных иммуноферментных тест-систем, определяющих титр вышеуказанных антител в международных единицах. Отсутствие отечественных иммуноферментных тест-систем обусловлено отсутствием отраслевых стандартных образцов (ОСО) в связи с невыделением средств как на закупку международных стандартов и референс-материалов ВОЗ и биологических референс-препаратов Европейской фармакопеи (2007), так и на гармонизацию и стандартизацию в иммунобиологической области, разработку отечественных референс-материалов. Отсутствие одного вызывает цепную реакцию отсутствия всего остального. Когда, наконец, производители иммуноферментных тест-систем начнут выпускать тест-системы, по качеству соответствующие международным требованиям? Давно уже пора осуществлять выпуск всех отечественных иммуноферментных тест-систем с выражением активности в международных стандартизованных единицах, а не в единицах оптической плотности – это прошлый век, и даже не в арбитражных, а в нормальных стандартизованных международных единицах активности, которые только и позволяют правильно оценивать состояние пациента и качество препарата. Нельзя ставить в очень тяжелое положение больных, клиницистов и производителей препаратов иммуноглобулинов.

Следующая проблема – минимальная активность (содержание) антител к вирусу гепатиту А должна быть не менее 100 МЕ/мл, если в инструкции по применению препарата иммуноглобулина предусмотрена профилактика гепатита А. Однако нет официальных данных по РФ и, самое главное, отсутствует национальный ОСО на антитела IgG-класса к вирусу гепатита А, что может поставить под сомнение, да и ставит, профилактику гепатита А отечественным препаратом. Поэтому не очень этично выглядят для всего мирового сообщества наши заявления на всю РФ в

печати, по радио и телевидению о профилактическом применении при эпидемических вспышках гепатита А нашего отечественного ВМИГ.

Следующий недочет – каждый производитель должен указать максимальное (а в конкретной серии препарата иммуноглобулинов – реальное) содержание IgA и распределение субклассов IgG. С учетом наличия отечественных тест-систем данный вопрос решается без больших затрат, если эти тест-системы в обязательном порядке будут аттестованы ведущим национальным контрольным органом РФ – ГНИИСКМБП им. Л.А. Тарасевича, конечно, при условии использования национальных референс-материалов. В зарубежных препаратах иммуноглобулинов для внутримышечного введения, полученных методом Кона, содержание IgA раньше было значительным – до 0,7–1,16 мг/мл IgG [Wadsworth S., Hanson L.A., 1976; Romer J. et al., 1982], в настоящее время в связи с более широким использованием в производстве технологий препаратов внутривенного иммуноглобулина – ультрафильтрации при pH 4,0-4,4, нанофильтрации, хроматографической доочистки, как правило стало ниже 0,05 мг/мл (таблица 7). В отечественных препаратах содержание IgA раньше достигало 2,4 % [Никитина В.Д. и др., 1975], а в препаратах Уфимского НИИВС – 3,14 мг/мл [Терновой А.П., 1970], то сейчас также снизилось значительно, – до менее 0,5 мг/мл (филиал «Иммунопрепарат» ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ).

Наконец, наш отечественный препарат не соответствует требованиям Европейского Союза по содержанию белка – 100 г/л против 160 г/л.

1.2 Препарат «Иммуноглобулин человека нормальный для внутримышечного введения», выпускаемый в РФ, в основном соответствует требованиям Европейского Союза (2002), предъявляемым при регистрации препарата – требованиям «Note for guidance on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for subcutaneous and intramuscular use» (EMA/CPMP/BPWG/283/00):

- по минимальному содержанию IgG (электрофоретический состав) – не менее 90 % (в России – 96 %);

- наличию минимум двух известных видов антител, одного – против вируса (в России – против кори), другого – против бактерии (в России – против α -стафилолизина), по которым дана активность в международных единицах, и их десятикратное концентрирование наблюдается по сравнению со стартовым материалом (в России соответственно концентрации белка 10 % – в 6 раз);

– по молекулярно-массовому распределению (содержанию агрегатов или полимеров, димеров, мономера, фрагментов).

Однако отечественный препарат не удовлетворяет полностью или частично требованиям Европейского Союза по биологическим свойствам (из-за несоответствия требования или невозможности исследования):

– по содержанию иммуноглобулина IgG 100 г/л против 160 г/л);

– по содержанию примесей IgA, IgM, IgE и других белков (не исследуется);

– по содержанию клинически значимых релевантных антител (антибактериальных – против *C. diphtheriae*, *H. influenzae* (тип В), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*; противовирусных – против гепатита А (необходимо минимум 100 МЕ/мл, если в клинических показаниях указана профилактика гепатита А) и гепатита В (некоторые производители включили в ФС своих предприятий), цитомегаловируса (есть ОСО в РФ), *varicella-zoster*, краснухи, парвовируса В19, полиомиелита (тип I);

– по содержанию анти-А- и анти-В-гемагглютининов и гемолизинов, анти-D-антител;

– по Fc-функциям.

И, самое важное, – это количественное определение *in vivo* и/или *in vitro* нейтрализующей активности антител и соответствие обозначенной нейтрализующей активности и показаниям к применению. Т.е., если указана профилактика кори, то определяют титр противокоревых антител, что в РФ соблюдено. Но ведь по отношению к другим показаниям в инструкции по применению – профилактика и лечение гриппа, профилактика полиомиелита, профилактика менингококковой инфекции, профилактика коклюша – это правило полностью не соблюдено.

Следовательно, если в инструкции по применению на препарат иммуноглобулина человека нормального для внутримышечного введения указаны эти все инфекции, то препарат должен контролироваться на активность антител против возбудителей перечисленных инфекций.

Наверное, пока реально только закупать иммуноферментные тест-системы ведущих зарубежных производителей, выражающих их активность в международных единицах, для оценки готовых серий препарата, естественно под контролем ведущего национального контрольного органа РФ – ГНИИСКМБП им. Л.А. Тарасевича. Отсутствие данных по Fc-функциям, по содержанию многих клинически значимых релевантных антител в стандартизованных международных единицах в препаратах

иммуноглобулинов производства РФ обусловлено отсутствием финансирования работ по иммунобиологической стандартизации – созданию большинства ОСО указанных антител. Хотя еще в 1974-1975 гг. была проделана огромная работа ГНИИСКМБП им. Л.А. Тарасевича [Резепов Ф.Ф. и др., 1976] по определению титров антител противокоревых, противостолбнячных и противодифтерийных, к α -стафилолизину, стрептолизину-О в международных единицах в препаратах нормальных иммуноглобулинов, изготовленных 23 предприятиями с использованием международных и отечественных референс-материалов. Были выявлены следующие закономерности: 1) качество проведения технологического процесса влияло на степень концентрирования антител; 2) средний уровень противокоревых, противогриппозных и противокклюшных антител не зависел от ареала сбора плазмы; 3) титр противокоревых, противодифтерийных и противостолбнячных антител зависел от охвата вакцинацией; 4) в качестве индикаторных антител для контроля правильности ведения технологического процесса предложено использовать антитела с кратностью концентрирования не менее 6 - противокоревые, противодифтерийные, противостолбнячные, к α -стафилолизину, стрептолизину-О (в отличие от противогриппозных); 5) минимальный межсерийный разброс титров антител составил: к стрептолизину-О – 3,8 раза, противодифтерийных – 4, к α -стафилолизину – 6, противокоревых – 16 раз; максимальный противостолбнячных – до 100 раз. Полученные данные позволяют оценить в целом качество отечественных препаратов: если по уровню противовирусных антител, в частности противокоревых, препараты в целом соответствовали требованиям CFR и USP – не менее 50 МЕ/мл, то по уровню антибактериальных антител, в частности противодифтерийных, возникали некоторые вопросы, так как выставлено требование к активности – не менее 2 МЕ/мл. И.А. Киселева и Г.А. Тараева (1976) уточнили правило учета правильности ведения технологического процесса по степени концентрирования антител в готовом препарате с учетом концентрации антител в исходной плазме.

Должно быть изучено влияние методов инактивации/удаления вирусов на активность и биологические свойства препарата. Если значительное влияние на активность не может быть исключено, должны быть представлены данные по эффективности, безопасности, фармакокинетике при первичных иммунодефицитах. Производитель должен показать, что используемые им методы инактивации/удаления вирусов не оказывают неблагоприятного

влияния на активность и биологические свойства препарата: белок, электрофоретическую чистоту, молекулярно-массовое распределение; титр АТ антибактериальных и противовирусных, кратность их концентрирования; примеси – IgA, IgM, IgE; распределение субклассов IgG, содержание клинически значимых антител антибактериальных – против *C. diphtheriae*, *H. influenzae* (тип В), *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*; противовирусных – против вируса гепатита А, если в клинических показаниях указана профилактика гепатита А, и гепатита В, цитомегаловируса, *varicella-zoster*, кори, краснухи, парвовируса В19, полиомиелита (тип I); уровни анти-А- и анти-В-гемолизинов и гемагглютининов, анти-D-антител; Fc-функции – способность фиксировать комплемент, опсонизацию, фагоцитоз, антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность ADCC; *in vivo* и/или *in vitro* – нейтрализующую активность антител в зависимости от обозначенной нейтрализующей активности, в противном случае необходимо предоставление данных о клинической эффективности, безопасности, фармакокинетике препарата у больных с первичными иммунодефицитами. Подобный широкий перечень данных может быть на практике предоставлен только крупнейшим производителем иммунобиологической продукции в РФ – ФГУП «НПО Микроген», при условии не только выпуска препарата «Иммуноглобулин человека нормальный для внутримышечного введения», отвечающего современным международным требованиям, по единой промышленной технологии, но и предоставлении полной качественной характеристики препарата, на что необходимы существенные финансовые и людские ресурсы.

Разрешите обратить особое внимание на указание ведущего органа контроля лекарственных препаратов Евросоюза (ЕМЕА): «Для препарата внутримышечного иммуноглобулина, при активности (содержании) антител к гепатиту А ≥ 100 МЕ/мл, данные по клинической эффективности при регистрации препарата не требуются». Следовательно, в РФ могут появиться препараты с таким содержанием антител к вирусу гепатита А, которые будут клинически эффективны при данной нозологии. А при содержании антител к вирусу гепатита А <100 МЕ/мл производители юридически не могут указать в инструкции по применению данное инфекционное заболевание. Такой подход, наверное, может быть распространен и на другие специфические препараты иммуноглобулинов, в частности на разработанный филиалом «Иммунопрепарат» препарат антицитомегаловирусного иммуноглобулина для внутривенного введения. При условии предоставлении данных, что отечественный препарат по специфической

антицитомегаловирусной активности не уступает зарубежным препаратам, зарегистрированным в России, например, Цитотекту («Биотест», Германия), контролирующие органы, возможно, могли бы пойти навстречу отечественному производителю и не требовать проведения дорогостоящих клинических испытаний, на которые у ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ не хватает средств. Следовательно, такие средства на доклинические исследования и клинические испытания жизненно-необходимых импортзамещающих препаратов должно выделять правительство РФ в рамках национального проекта «Здоровье».

2 Требования Федерального регистра США (21CFR640.100–104. J-Immune Globulin Human, 2005); USP31-NF26:

2.1 Сырье (донорская плазма) не содержит вспомогательных материалов иных, чем цитрат или раствор цитрат-глюкозного антикоагулянта.

2.2 Препарат иммуноглобулина человека нормального для внутримышечного введения выдерживает тест на тепловую стабильность. Материал каждой серии препарата (в объеме 2 мл) не показывает каких-либо видимых признаков желирования после выдерживания в закрытых стеклянных флаконах (12 мм · 75 мм) при температуре 57 °С в течение 4 часов.

2.3 Конечный препарат в контейнере имеет рН 6,8±0,4 при измерении в растворе, разбавленном до 1 % белка 0,15 М раствором натрия хлорида.

2.4 Мутность конечного препарата. Должен быть свободен от мутности, определяемой визуальной инспекцией финального контейнера.

2.5 Дата производства препарата. Датой производства препарата считается дата последнего отвалидированного теста на содержание противокоревых или противополиомиелитных антител.

2.6 Маркировка. Дополнительно ко всей применяемой маркировке должно быть указано, что препарат запрещен к внутривенному введению (необходимо также указать – в РФ).

2.7 Метод производства должен быть единым и показывать: 1) способность концентрировать 10-кратно, по сравнению с сырьем, антитела минимум двух видов; 2) не влиять на целостность молекул иммуноглобулинов; 3) постоянно давать продукт безопасный для подкожного и внутримышечного введения; 4) не трансмиттировать вирус гепатита.

2.8 Микробная контаминация. Низкие температуры и асептическая техника должны быть использованы, чтобы минимизировать контаминацию микроорганизмами. Консерванты

для ингибции роста микроорганизмов не используются в течение всего процесса производства.

2.9 Хранение в полном объеме. Глобулиновая фракция хранится в полном объеме до дальнейшего использования в точно идентифицированном и герметично закрытом сосуде. Глобулин, жидкий концентрат или в твердом состоянии (осадок), содержащий этанол или более 5 % остаточной влажности, должен храниться при температуре минус 10 °С или ниже. Глобулин в твердом состоянии, свободный от этанола и содержащий менее 5 % остаточной влажности, должен храниться при температуре 0 °С или ниже.

2.10 Определение серии. Каждая серия иммуноглобулина человека представляет собой объединение (пул) приблизительно равного количества материала от не менее 1000 доноров.

2.11 Стерилизация и нагревание. Конечный продукт стерилизуется немедленно после получения. Никогда в процессе производства продукт не должен подвергаться воздействию температуры выше 45 °С, и после стерилизации продукт не должен экспонироваться при температуре выше 32 °С более 72 часов.

2.12 Конечный раствор. Конечный препарат должен быть в виде (16,5±1,5) % раствора глобулинов (производимый в РФ препарат не соответствует этому требованию), при 0,3 М содержании глицина.

2.13 Композиция протеинов конечного препарата. Как минимум, 96 % от общего содержания белка должен составлять иммуноглобулин G (IgG), определяемый по методу, утвержденному для каждого производителя директором Center for Biologics Evaluation and Research (Центра биологической оценки и изучения) и Food and Drug Administration (Администрацией по контролю качества пищевых продуктов, лекарственных препаратов и косметических средств) (в РФ – по методу, утвержденному национальным органом контроля).

2.14 Тесты на содержание антител. Каждая серия конечного препарата должна иметь, по крайней мере, минимальные допустимые уровни антител против дифтерии и кори, и антитела против одного типа полиомиелита (отечественный препарат не контролируется из-за отсутствия ОСО на антитела к полиомиелиту и у нас, как правило, определяют в основном только степень концентрирования антител, без установления минимально допустимых уровней антибактериальных и противовирусных антител, как это принято в международной практике). Если конечный объем раствора препарата хранился при температуре выше 5 °С, то и тесты по определению уровня антител должны быть

поставлены после такого хранения с образцом сохраненного материала.

2.15 Минимальные уровни антител. Минимальные уровни антител должны быть следующие:

- не <2 ЕД дифтерийного антитоксина в 1 мл;
- нейтрализующий уровень противокоревых антител, в сравнении с тем же референс-материалом, определенным CBER – Центром биологической оценки и исследований, FDA, как указано в параграфе «с» этой секции, должен обеспечивать адекватную активность.

Директор CBER должен уведомить производителей, когда новый референс-материал может быть использован, и сообщить производителям уровни антител, принимаемые в расчет при сравнении нового референс-материала с предшествующим референс-материалом.

Нейтрализующие уровни антител против типов I, II или III вируса полиомиелита, при сравнении с тем же референс-материалом, определенным CBER, FDA, как указано в параграфе «с» этой секции, должны продемонстрировать адекватную активность (нет данных по отечественным препаратам из-за отсутствия ОСО антител против полиомиелита).

Директор CBER должен уведомить производителей о том, когда новый референс-материал может быть использован, и когда будет сообщен производителям уровень антител, принимаемый в расчет при сравнении нового референс-материала с предшествующим референс-материалом.

Следующие референс-материалы могут быть получены из CBER: референс-иммуноглобулин для определения титров коревых антител; референс-иммуноглобулин для определения титров антител против типов I, II и III вируса полиомиелита.

Приведенные данные еще раз показывают экстренную необходимость проведения в РФ стандартизации иммунобиологических препаратов и необходимость достаточного финансирования на уровне инновационных проектов и нанотехнологий.

3 Требования Всемирной организации здравоохранения (TRS № 840, 1994):

3.1 Препарат иммуноглобулина человека нормального должен быть получен из плазмы крови не менее 1000 доноров.

3.2 Препарат иммуноглобулина человека нормального для внутримышечного введения должен содержать 100–180 г/л белка.

3.3 Состав препарата. Содержание иммуноглобулина G должно быть не менее 90 %.

3.4 Молекулярно-массовое распределение. Минимум 90 % от всего содержания IgG должно приходиться на момеры и димеры, и не более 10 % – на фрагменты и агрегаты (тримеры и выше).

Согласно требованиям отечественной ФСП 42-0504-6733–05, в препарате ИГЧН на момеры и димеры IgG должно приходиться не менее 85 % от всего содержания белка, т.е. на 5 % меньше (хуже), чем согласно требованиям ВОЗ; на полимеры – не более 10 %, и на фрагменты – не более 5 %, т.е. суммарно фрагменты и агрегаты должны составлять не более 15 %, что в полтора раза больше (хуже), чем допустимое содержание их согласно требованиям ВОЗ. Выглядит весьма странно, что отечественные требования по данному параметру не соответствуют требованиям ВОЗ, так как практически все препараты, контролируемые ГНИИСКМБП им. Л.А. Тарасевича, с огромным запасом превосходят их.

3.5 Активность препарата. Для уровня 160 г/л раствора препарата иммуноглобулина должно быть осуществлено (показано) 10-кратное концентрирование, по сравнению с исходным пулом, как минимум двух различных видов антител, – одного антивирусного и одного антибактериального, для которых имеются международные стандарты или референс-препараты (например, антитела против вируса полиомиелита, вируса кори, стрептолизина O, дифтерийного токсина, столбнячного токсина, стафилококкового α -токсина). Для препаратов иммуноглобулинов, формулированных при концентрациях ниже 16 %, фактор концентрирования антител может быть пропорционально ниже (следовательно, для 10 % российской формы – 6-кратное концентрирование). Конечный препарат проходит тест на активность, если содержит, как минимум, допустимые уровни антител, согласно требованиям национальных контролирующих органов.

3.6 Распределение субклассов IgG: IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄. Должно соответствовать распределению их в плазме (сыворотке) практически здоровых лиц.

3.7 Тест на токсичность. Внутривенная инъекция по 0,5 мл препарата как минимум двум мышам массой около 20 г, и по 5,0 мл как минимум двум морским свинкам массой около 350 г. Препарат проходит тест, если после его введения в течение 7 суток ни одно животное не погибло и не показало признаков заболевания или потери массы тела.

3.8 Тест на подлинность для верификации препарата человеческого происхождения должен быть проведен как минимум с содержимым одного отмеченного контейнера из каждой серии

препарата. Дополнительно тесты должны быть поставлены, чтобы показать, что основной протеин – иммуноглобулин (радиальная иммунодиффузия или электрофорез).

3.9 Тест на пирогенность. Внутривенно трем или более кроликам, ранее не получавшим препараты крови, вводится количество препарата соответственно массе тела кролика, как минимум эквивалентно пропорционально от рекомендуемой максимальной однократной человеческой дозы, но не более 10 мл/кг массы тела. Рекомендуемая тест-доза препарата для внутримышечного введения – 1 мл/кг массы тела (в России по допустимой температуре пока более мягкие ограничения).

3.10 pH конечного препарата определяют при температуре его 20–27 °С. Препарат разводится 0,15 М раствором натрия хлорида до концентрации белка 10 г/л и должен иметь pH $6,9 \pm 0,5$ (в России, как правило, не разводится, концентрация белка не учитывается). Хотя во все мире принята практика определения pH при минимальной концентрации белка – около 10 мг/мл.

3.11 Стабильность. Для растворов иммуноглобулина тест на стабильность должен осуществляться для адекватного образца каждой серии путем выдерживания при температуре 37 °С в течение 4 недель (в России пока не соответствует). Не должно наблюдаться флоккуляции или желирования. Альтернативно или в добавление к данному тесту национальные органы контроля для изучения стабильности могут исследовать молекулярно-массовое распределение (до и после теста на стабильность) или проводить исследование наличия ферментов, таких как плазмин (фибринолизин).

3.12 Маркировка. Дополнительно на контейнере должно быть указано: «Исключительно для внутримышечного введения».

3.13 Срок годности. Жидкий иммуноглобулин должен храниться при температуре (5 ± 3) °С и срок его годности не должен превышать трех лет.

Обращаем Ваше внимание на то, что в некоторых случаях более поздние принятые зарубежные нормативные документы допускают послабления, но учитывая, что препараты ВМИГ и ПККИГ имеют единые требования, а количество вводимого подкожно иммуноглобулина по нагрузке достигает количество ВВИГ, то требования к их качеству должны приближаться к требованиям, предъявляемым к ВВИГ, за исключением такого специфического показателя, обеспечивающего безопасность внутривенного введения, как антикомплементарная активность. Например, согласно требованиям ВОЗ 1994 г., общее содержание димеров и

мономеров в препаратах иммуноглобулинов должно составлять не менее 90 %, а согласно требованиям Европейской и Британской фармакопей на современном этапе общее содержание димеров и мономеров снизилось до 85 %, что не может быть принято контролирующими органами РФ, так как Россия всегда отличалась более строгими требованиями к качеству препаратов иммуноглобулинов, в частности, по молекулярным параметрам (агрегаты, димеры), и ранее – по антикомплементарной активности препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения. И, как видно по фактическим данным (таблица 10), отечественный препарат ИГЧН производства филиала «Иммунопрепарат» ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ по молекулярным параметрам соответствует с огромным запасом наиболее жестким международным требованиям. И не только, более высокое качество также наблюдается и по электрофоретической чистоте.

Более подробно требования к представлению данных по стабильности препарата иммуноглобулина человека нормального для внутримышечного введения изложены в TRS WHO (1966). До и после температурной обработки (препарат выдерживается в течение одного месяца при температуре 37 °С) определяются значения следующих показателей: активность (титры антител), содержание агрегатов и фрагментов, физико-химические свойства. Отсутствие статистически значимого увеличения содержания фрагментов говорит о стабильности препарата.

Таблица 10 – Характеристика препарата иммуноглобулина человека нормального для внутримышечного введения производства филиала «Иммунопрепарат» ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ (начальник цеха препаратов крови – Кудашева Э.Ю.)

Номер серии	Цветность	Прозрачность	Антитела к вирусу кори		Антиальфастафилолизин		Молекулярные параметры, %		Электрофоретическая чистота, %
			титр, МЕ/мл	степень концентрирования	титр, МЕ/мл	степень концентрирования	димеры + мономеры	фрагменты	
1-0107	0,04	0,01	100	8	6	12	100,0	0,0	98
2-0107	0,04	0,01	100	8	6	12	100,0	0,0	98
3-0107	0,02	0,01	100	8	4	8	100,0	0,0	98
4-0107	0,04	0,01	100	8	4	8	100,0	0,0	98
5-0107	0,03	0,01	100	8	6	12	100,0	0,0	98
6-0107	0,04	0,01	100	8	6	12	100,0	0,0	98
7-0207	0,04	0,01	100	8	6	12	97,9	2,1	99
8-0207	0,03	0,01	100	8	6	12	100,0	0,0	98
9-0207	0,03	0,01	100	8	6	12	100,0	0,0	98
10-0207	0,03	0,01	100	8	6	12	100,0	0,0	99
(M±SD)	0,034±0,007	0,01±0,00	100,0±0,0	8	5,6±0,8	11,2±1,7	99,79±0,66	0,21±0,66	98,2±0,4
Требования	Не > 0,15 (ВФС 42-0504-6733–05 «Иммуноглобулин человека нормальный, раствор для внутримышечного введения»)	Не > 0,05 (ВФС 42-0504-6733–05 «Иммуноглобулин человека нормальный, раствор для внутримышечного введения»)	Не < 50 («Human Measles-Immuno-globulin», EP 0397)	Минимум в 6 раз, (WHO, TRS № 840, 1994); (ВФС 42-0504-6733–05 «Иммуноглобулин человека нормальный, раствор для внутримышечного введения»)	Количественно не регламентируется (ВФС 42-0504-6733–05). Минимальный титр антибактериальных противодифтерийных АТ (не < 2 МЕ/мл) регламентируется Федеральным регистром США 21CFR (640.100–104) и USP31–NF26 в тесте in vivo на морских свинках	Минимум в 6 раз (TRS № 840, 1994); (ВФС 42-0504-6733–05 «Иммуноглобулин человека нормальный, раствор для внутримышечного введения»)	Минимум 90 % – мономеры и димеры, и не более 10 % – фрагменты + агрегаты (тримеры и выше) (WHO, TRS № 840, 1994). Мономеры и димеры – не менее 85 %, полимеры – не более 10 %, фрагменты – не более 5 % (ВФС 42-0504-6733–05 «Иммуноглобулин человека нормальный, раствор для внутримышечного введения»)	Минимум 96 % (Федеральный регистр США – 21CFR 640.100–104). Не < 97 % (ВФС 42-0504-6733–05 «Иммуноглобулин человека нормальный, раствор для внутримышечного введения»)	

Согласно п. 5.2 EMEA/CPMP/BPWG/282/00, данные по фармакокинетике должны быть представлены для препарата иммуноглобулина для подкожного введения, а для препарата для внутримышечного введения за норму принимается биодоступность, равная двум – трем суткам с момента введения, следовательно, фармакокинетика препарата для внутримышечного введения не исследуется и в досье на препарат включаются литературные данные. Таким образом, данное требование основного контролирующего органа Европейского Союза можно распространить и на Российскую Федерацию. Такие же данные о максимальном пике уровня IgG после внутримышечного введения препарата иммуноглобулина сообщают G.N. Smith et al. (1972). Полупериод жизни введенного внутримышечно иммуноглобулина для лиц с исходно нормальным уровнем IgG равен 23 суткам [Waldman T.A., Strober W., 1969; Waldmann T.A. et al., 1970]; препарат уже через 20 минут обнаруживается в крови, а IgG и IgG-комплексы выводятся из организма через ретикуло-эндотелиальную систему.

Иммунобиологическая стандартизация

Как Вы видите, наиболее узким местом для препарата иммуноглобулина человека нормального российского производства является иммунобиологическая стандартизация. Поэтому разрешите сообщить всем заинтересованным сторонам о том, какие международные референс-материалы можно использовать производителям иммуноферментных тест-систем и препаратов иммуноглобулинов для решения столь сложной проблемы.

Во-первых, биологические референс-препараты Европейской фармакопеи: Y0000488 Human immunoglobulin (molecular size) BRP, Y0000219 Human anti-D immunoglobulin BRP, H1005000 Human Plasma Pools for NAT validation, H1000000 Human immunoglobulin for electrophoresis BRP, H0990000 Human immunoglobulin BRP, H0950000 Human hepatitis A immunoglobulin BRP (Catalogue Chemical Reference Substances, Infrared Reference Spectra, Biological Reference Preparations. – List № 49. – August, 2007; European Pharmacopoeia. – Catalogue, – August, 2007. – P. 1–59).

Во-вторых, стандарт-препараты и референс-препараты лабораторий биологической стандартизации Всемирной организации здравоохранения (таблица 11), в том числе референс-материалы Института Пауля Эрлиха (таблица 12).

Таблица 11 – Международные стандарт-препараты и референс-препараты Всемирной организации здравоохранения для контроля качества препаратов иммуноглобулина человека нормального для внутримышечного и подкожного введения

Названия стандарт-препаратов и референс-препаратов	Стандарт	WHO TRS ECBS	Материал	Держатель (организация)	Код	Документ WHO/BS
1	2	3	4	5	6	7
Anti-D immunoglobulin, human. Lyophilized. 285 IU (57 µg) /amp.	2nd International Standard, 2003	№ 926, 53rd Report	Human immunoglobulin	NIBSC	01/572	03.1962; 03.1962 Add.1
Anti-hepatitis A immunoglobulin, human. Lyophilized. 49 IU/amp.	2nd International Standard, 1998	№ 897, 49th Report	Human immunoglobulin	Sanquin/NIBSC	W1041/97/646	98.1878
Anti-hepatitis B immunoglobulin, human. Lyophilized. 50 IU/amp.	1st International Reference Preparation, 1977	№ 626, 29th Report	Human immunoglobulin	Sanquin	W1042	77.1164

Продолжение таблицы 11

1	2	3	4	5	6	7
Anti-measles serum, human. Lyophilized. 5 IU/amp.	2nd International Standard, 1990	№ 814, 41st Report	Human serum	NIBSC	66/202	90.1636
Anti-parvovirus B19 (IgG) serum. Lyophilized. 77 IU/amp.	2nd International Standard, 2003	№ 926, 53rd Report	Human serum	NIBSC	01/602	03.1960
Anti-poliovirus serum (Types 1, 2, 3). Lyophilized. 25 IU/amp. (Type 1), 50 IU/amp. (Type 2), 5 IU/amp. (Type 3)	2nd International Standard, 1991	№ 822, 42nd Report	Human serum	NIBSC	66/202	91.1660
Anti-rubella immunoglobulin, human. Lyophilized. 1600 IU/vial	1st International Standard, 1996	№ 878, 47th Report	Human immunoglobulin	NIBSC	RUBI-1-94	96.1833
Anti-varicella zoster immunoglobulin, human. Lyophilized. 50 IU/amp.	1st International Standard, 1987	№ 771, 38th Report	Human immunoglobulin	Sanquin	W1044	87.1565
Human serum immunoglobulins G, A, M (IgG, IgA, IgM). Lyophilized. 100 IU IgG, 100 IU IgA, 100 IU IgM/ amp.	1st International Reference Preparation, 1970	№ 463, 23rd Report	Human serum	NIBSC	67/086	70.1019
Anti-A blood typing serum, human. Lyophilized. 470 IU/amp.	2nd International Standard, 1981	№ 673, 32nd Report	Human serum	Sanquin	W1001	81.1309
Anti-B blood-typing serum, human. Lyophilized. 860 IU/amp.	3rd International Standard, 1981	№ 673, 32nd Report	Human serum	Sanquin	W1002	81.1309
Anti-D (anti-Rh0) blood-grouping reagent, complete. Lyophilized. No assigned value	1st International Minimum Potency Standard, 2004	In press	Monoclonal IgM (human)	NIBSC	99/836	04.2000 Rev. 1

Продолжение таблицы 11

1	2	3	4	5	6	7
Anti-D (anti-Rh0) incomplete blood-typing serum, human. Lyophilized. 32 IU/amp.	1st International Standard, 1966	№ 361, 19th Report	Human serum	Sanquin	W1006	66.810
Human serum immunoglobulin E (IgE). 5000 IU/amp.	2nd WHO International Reference Preparation, 1981	WHO ECBS Tech. Rep. Ser. № 658, 1981, 23, P. 21	Human serum	NIBSC	75/502	
Hepatitis A RNA. Lyophilized. 50000 IU/vial	1st International Standard, 2003	№ 926, 53rd Report	Nucleic acid preparation	NIBSC	00/560	03.1959
Hepatitis B surface antigen, subtype adw2, genotype A. Lyophilized. 33 IU/vial	2nd International Standard, 2003	In press	Recalcified human plasma	NIBSC	00/588	03.1987
Hepatitis B surface antigen, subtype adw2, genotype A. Lyophilized. Dilutional panel (IU/vial: 8,25; 2,06; 0,52; 0,13)	1st International Reference Panel, 2003	In press	Recalcified human plasma	NIBSC	03/262	03.1987
Hepatitis B virus DNA. Lyophilized. 500000 IU/vial	1st International Standard, 1999	№ 904, 50th Report	Nucleic acid preparation	NIBSC	97/746	99.1917
Hepatitis C virus RNA. Lyophilized. 50000 IU/vial	2nd International Standard, 2003	№ 926, 53rd Report	Nucleic acid preparation	NIBSC	96/798	97.1861; 03.1958
HIV-1 p24 antigen. Lyophilized. 1000 IU/amp.	1st International Reference Reagent, 1992	№ 840, 43rd Report	Peptide in human serum	NIBSC	90/636	92.1699
HIV-1 RNA. Lyophilized. 100000 IU/vial	1st International Standard, 1999	№ 904, 50th Report	Nucleic acid preparation	NIBSC	97/656	99.1910
HIV-1 RNA genotypes (set of 10 genotypes). Liquid. No assigned value	1st International Reference Panel, 2003	№ 926, 53rd Report	Nucleic acid preparation	NIBSC	01/466	03.1961

Продолжение таблицы 11

1	2	3	4	5	6	7
Human brain, CJD control. Lyophilized. No assignment	1st International Reference Reagent, 2003	№ 926, 53rd Report	Brain homogenate	NIBSC	NHBZ0/00 05	03.1965 Rev. 1
Human brain, sporadic CJD, preparation 1. Lyophilized. No assignment	1st Reference Reagent, 2003	№ 926, 53rd Report	Brain homogenate	NIBSC	NHBX0/0 001	03.1965 Rev. 1
Human brain, sporadic CJD, preparation 2. Lyophilized. No assignment	1st Reference Reagent, 2003	№ 926, 53rd Report	Brain homogenate	NIBSC	NHBX0/0 002	03.1965 Rev. 1
Human brain, variant CJD. Lyophilized. No assignment	1st Reference Reagent, 2003	№ 926, 53rd Report	Brain homogenate	NIBSC	NHBY0/0 003	03.1965 Rev. 1
Parvovirus B19 DNA human. Lyophilized. 500000 IU/amp.	1st International Standard, 2000	№ 910, 51st Report	Human plasma	NIBSC	99/800	00.1928
Prekallikrein activator. Lyophilized. 29 IU/amp.	2nd International Standard, 2003	In press	Purified from human plasma	NIBSC	02/168	03.1974
Diphtheria antitoxin human serum 0,8 IU/amp.	Version 3		Human serum	NIBSC	00/496	
Diphtheria antitoxin, equine (DI), 10 IU/ml	1st International Standard, Version 01, dated December 2005		Equine	NIBSC	DI 05/156	
Staphylococcus α antitoxin, 220 IU/amp.	3rd British Standard established 1964, st Version 03, dated 1 Mar 2005	№ 687, 33rd Report	Horse serum	NIBSC	63/020	82.1345
Diphtheria and Tetanus Antitoxin, Guinea Pig Serum. Version. Diphtheria antitoxin 3,3 IU/amp. Tetanus Antitoxin 3,5 IU/amp.			Pig serum		98/572	

Окончание таблицы 11

1	2	3	4	5	6	7
Diphtheria antitoxin, equine, Lyophilized. Bottles in the form of 10 ml of a solution of dried serum in 66 % v/v of glycerol. 10 IU/ml	1st International Standard		Horse serum	NIBSC	03/214	Bull. Health Org. 5, 1936

Примечание: National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC), ECBS (Expert Committee on Biological Standardization), Sanquin (Netherland).
The NIBSC Standards Catalogue. – 2007. – P. 1–17 (<http://www.who.int/bloodproducts/ref materials/>)

Таблица 12 - Референс-материалы Института Пауля Эрлиха (Paul-Ehrlich-Institut, Germany) для контроля качества препаратов иммуноглобулина человека нормального для внутримышечного и подкожного введения

Референс-материал	Активность	Форма выпуска, мл
Reference CMV-IgG	110 U/ml	1,0
Reference VZV-Ig	25 U/amp.	lyophilised powder
anti-HAV IgG	100 U/amp.	0,4
anti-HIV-1 (HIV-Referenz IV)	Not defined	0,1
anti-HIV-2	Not defined	0,1
anti-HCV IgG	Not defined	0,5
HBsAg Ad heat inactivated*	100 U/ml	0,6
anti-HBs IgG*	1000 mU/ml	1,2
HBsAg Ay *	50000 U/ml	0,05

Заказать международные референс-материалы можно по следующим адресам:

1 European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM - Council of Europe). Division of reference standards & samples (DRS),
7 allée Kastner, CS 30026
F-67081 Strasbourg
FRANCE
Telephone: + 33 (0) 3 88 41 30 30
Fax: + 33 (0) 3 88 41 27 71
URL: <http://crs.edqm.eu/>

2 Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)
WHO Collaborating Centre for Biological Standardization
1401 Rockville Pike
Rockville, MD 20852-1448.USA

Tel. +1 301 827 0440
Fax +1 301 827 0372
URL: <http://www.fda.gov/cber/>

3 National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC)
WHO International Laboratory for Biological Standards
Blanche Lane, South Mimms
Potters Bar, Herts EN6 3QH. UK.
Tel. +44 1707 641000
Telex 21911 NIBSAC G
Fax +44 1707 641050
e-mail: standards@nibsc.ac.uk
URL: <http://www.nibsc.ac.uk>

4 Paul-Ehrlich-Institut (PEI)
WHO Collaborating Centre for Quality Assurance of Blood Products and
in vitro Diagnostic Devices
Paul-Ehrlich-Straße 51-59
D- 63225 Langen
Germany
Tel: +49 6103 77 2600
Fax: +49 6103 77 1250
e-mail: haematologie@pei.de
URL: <http://www.pei.de>

На сегодняшний день складывается впечатление, что кому-то очень нравится отсталость РФ в области стандартизации, особенно в период вступления в ВТО и распространения требований Европейской фармакопеи на Российскую Федерацию. Как можно говорить об инновациях и нанотехнологиях, когда на повышение качества и организацию производства уже существующих и разработанных отечественных препаратов, относимых к категории жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств, нет финансовых средств или их не выделяют.

Изучение токсичности препарата иммуноглобулина человека нормального для экстравазального введения

Согласно данным, приведенным в таблице 13, в инструкции на препарат «Subgam» (Human normal immunoglobulin solution) для внутримышечного и подкожного введения производства «Bio Products Laboratory» (Великобритания), изучение острой токсичности на крысах и мышах показало отсутствие летальности при дозе иммуноглобулина 1,25 г/кг массы животного, которая приблизительно в 10 раз превышает человеческую терапевтическую дозу.

Таблица 13 – Острая токсичность препарата иммуноглобулина человека нормального для подкожного введения

Вид животного	Путь введения	Летальная доза (LD50), г/кг	Токсические эффекты	Ссылка
Крысы	Подкожный	>15	Нарушения сна, рефлексов, атаксия	KSRNAM Kiso to Rinsho. Clinical Report. (Yubunsha Co., Ltd., 1-5, Kanda Suda-Cho, Chiyoda-ku, KS Bldg., Tokyo 101, Japan). – 1979. – Vol. 13. – P. 89
Мыши	Подкожный	>15	Атаксия, конвульсии, изменения в легих, грудной клетке, нарушения дыхания	
Морские свинки	Подкожный	>6	Летальность	Medical Information. Subgam, Human normal immunoglobulin solution / BPL (Bio Products Laboratory). – June, 2004. – Version Code: SCS1. – P. 1–8
Крысы и мыши	Подкожный	Не определяется минимальная летальная доза	Отсутствие летальности при дозе 1,250 мг/кг, которая примерно в 10 раз выше терапевтической	

Повторное тестирование дозы не проводилось по причине гетерологичности системы и индукции антител у животного на вводимый гетерологичный иммуноглобулин человеческого происхождения. Клинический опыт применения не обнаружил туморогенного и мутагенного действия.

Опыт изучения острой токсичности препарата ИГЧН для подкожного введения на животных в целом показал безопасность общепринятых доз. Однако, особая видовая чувствительность морских свинок, в 2,5 раза превышающая видовую чувствительность мышей и крыс, может говорить о том, что и в человеческой популяции возможны особо чувствительные, предрасположенные к побочным реакциям, лица, поэтому дозы для особо чувствительных лиц, особенно при первом введении, не должны превышать 0,6 г/кг массы тела, так как для морских свинок дозы в 10 раз выше – > 6 г/кг массы тела давали 50 % летальность.

Fc-функции и распределение субклассов иммуноглобулина G

Что касается Fc-функций, то эталоном их изучения (референс-препаратом) практически всегда является препарат иммуноглобулина человека для внутримышечного введения, активность которого всегда принимается за 100 % при сравнении с препаратами иммуноглобулина для внутривенного введения, так как для достижения толерантности при внутривенном введении они подвергаются в той или иной мере модификации Fc-части молекулы за счет гликозилирования углеводами, рН 4 - обработки, протеолиза. Результатом этого является некоторое снижение функциональной активности препаратов иммуноглобулина для внутривенного введения по сравнению с препаратами иммуноглобулина для внутримышечного введения при тестировании в одинаковых дозах [Morgan E.L., Tempelis C.H., 1978; Ax W. et al., 1981; Johannsen R. et al., 1982; Trautmann M.Y. et al., 1985; Steele R.W., Steele R.W., 1989]. Хотя по Fc-функциям наблюдается преимущество ВМИГ и ПКИГ перед ВВИГ, но многократное превышение доз введения последнего полностью снимает данные предпочтения.

Сравнение Fc-функций показало некоторое превосходство препарата иммуноглобулина нормального для внутримышечного введения над препаратом для внутривенного введения:

1) при взаимодействии с Fc-рецепторами моноцитов и макрофагов человека в количественном тесте ингибции фагоцитоза IgG-сенсibilизированными эритроцитами [Jungi T.W., Barandun S., 1985; Jungi T.W. et al., 1986];

2) при связывании с протеином А стафилококка [Moli S. et al., 1989].

Практически такое же более благоприятное положение занимают препараты иммуноглобулина человека нормального для внутримышечного введения по сравнению с препаратами для внутривенного введения и по такому важному показателю, как соотношение или распределение субклассов IgG. Нет ни одной публикации, ставящей под сомнение то положение, что распределение субклассов IgG в препаратах иммуноглобулина человека нормального для внутримышечного введения соответствует их распределению в плазме крови человека. Так, A.J. Theron et al. (1994) сообщили, что во всех исследованных препаратах иммуноглобулинов для внутримышечного введения – «Intragam», «Beriglobin», «Globuman Berna» трех известных фирм

– «NTBS», «Hoechst AG», «Swisspharm», наблюдается полное соответствие соотношению субклассов IgG в плазме. Некоторые же стадии технологического процесса производства препарата иммуноглобулина для внутривенного введения оказывают негативное влияние на функциональную активность антител. Так, при обработке β -пропиолактоном препарата «Intraglobin» (фирма «Biotest», Германия) происходит разрушение IgG₃-субкласса, содержащего преимущественно противовирусные антитела [Skvaril F. et al., 1980]. Ферментативная обработка также оказывает определенное негативное влияние на субклассы IgG: IgG₁ наиболее восприимчив к воздействию плазмина и трипсина; IgG₂ и IgG₃ – плазмина, трипсина и пепсина; IgG₄ – трипсина и пепсина [Robert G., Hamilton H., 1989]. Следовательно, сильная, не следовая ферментативная обработка снижает эффективность препаратов иммуноглобулина для внутривенного введения по отношению к инфекциям, антитела против которых сосредоточены в данных субклассах. Исследования R.W. Steele et al. (1987) показали, что титры антител к цитомегаловирусу, токсоплазме и столбняку в нативных иммуноглобулинах были выше, чем в модифицированных.

Таким образом, препарат ИГЧН для подкожного и внутримышечного введения является эталоном или «золотым стандартом» по отношению к препарату ВВИГ как по Fc-функциям, так и по распределению субклассов иммуноглобулина G.

Эквивалентность препаратов иммуноглобулина человека нормального для внутримышечного введения

По заявлению ведущих руководителей и специалистов России и Украины в области контроля лекарственных препаратов – Н. А. Ляпунова, В. Л. Багировой и В. В. Береговых (2004) и согласно Директиве Европейского Союза 2001/83/ЕС «О своде законов Сообщества в отношении лекарственных препаратов для человека», лекарственный препарат по существу аналогичен оригинальному препарату, если удовлетворяет критериям одного и того же количественного и качественного состава в отношении активных субстанций, одной и той же лекарственной формы, и является биоэквивалентным. В статье 10 этой директивы перечислены следующие ситуации, при которых от заявителя не требуется представления результатов токсикологических, фармакологических или клинических испытаний:

1) если лекарственный препарат аналогичен препарату, который был лицензирован в странах Европейского Союза в соответствии с действующим законодательством не менее чем за 6 лет до этого, и находится в продаже в том государстве, куда подается заявка. Указанный минимальный срок лицензирования может быть увеличен до 10 лет в отношении тех лекарственных препаратов, которые получены методами высоких технологий и были лицензированы в соответствии с процедурой, установленной в статье 2 директивы 87/22/ЕЕС. Кроме того, государство Европейского Союза может также продлить этот срок на 10 лет односторонним решением, распространяющимся на все лекарственные препараты, которые реализуются на его территории, если оно полагает, что это необходимо в интересах здоровья населения;

2) при предоставлении подробных библиографических ссылок на опубликованные научные данные, когда медицинское применение вещества или веществ, входящих в состав лекарственного препарата, хорошо изучено, признаны их эффективность и удовлетворительная степень безопасности.

Фармацевтическая эквивалентность препарата иммуноглобулина человека нормального для внутримышечного введения подразумевает биоэквивалентность, поскольку различия во вспомогательных веществах отсутствуют – исключительно используются глицин и натрия хлорид, также как фактически отсутствуют различия в основном или базовом технологическом

процессе производства, что приводит к одинаковой биодоступности и полупериоду жизни (данные приведены в таблице 8).

Руководствуясь этим разъяснением и тем, что препарат иммуноглобулина человека нормального для внутримышечного введения в мире выпускается с 1946-го года, т.е. более 60 лет [Cohn E.J. et al., 1946], а в РФ – около 40 лет, и, следовательно, порог прохождения «новизны» или «инновационности» превышен многократно, можно, вероятно, не требовать представления результатов токсикологических, фармакологических и/или клинических испытаний при перерегистрации препарата, а принять во внимание ссылки и публикации по затребованным параграфам досье на препарат. Тем более, по мнению M. Greenberg et al. (1944), иммуноглобулин применялся внутримышечно для профилактики и терапии инфекционных заболеваний уже с конца 1930-х годов.

Список использованной литературы

Анастасиев, В.В. // Всероссийская научно-практическая конференция «Вакцинология-2006. Совершенствование иммунобиологических средств профилактики, диагностики и лечения инфекционных болезней», г. Москва, 21–22 ноября 2006 г.

Бектимиров, Т.А. Мировой опыт иммунопрофилактики краснухи / Т.А. Бектимиров // Биопрепараты. – 2005. – Т. 17, № 1. – С. 21–23.

Исследование фрагментации препаратов гамма-глобулинов, выпускаемых в СССР / В.Д. Никитина, Н.В. Холчев, Л.И. Колесникова, З.И. Кораблева // Журн. микробиол. – 1975. – № 1. – С. 44–48.

Киселева, И.А. Изучение концентрации антител в γ -глобулине / И.А. Киселева, Г.А. Тараева // Препараты нормальных и специфических иммуноглобулинов человека : сб. науч. трудов. – М., 1976. – Т. XVIII. – С. 34–38.

Лаптева, Л.К. Характеристика качества нормального и специфических иммуноглобулинов человека и усовершенствование методов их контроля : дис. ... канд. мед. наук. – М., 1980.

Ляпунов, Н. А. Требования к регистрации препаратов-дженериков в Европейском Союзе и государствах СНГ / Н. А. Ляпунов, В. Л. Багирова, В. В. Береговых // Фармация : научно-практический журнал. – 2004. – № 5. – С. 6–11.

Медуницын, Н.В. Вакцинология. – Изд. 2-е, перераб. и доп. / Н.В. Медуницын. – М. : Триада-Х, 2004. – 448 с.

Минакова, Л.В. Препараты иммуноглобулинов из крови человека / Л.В. Минакова, Н.Е. Козлова // Актуальные проблемы создания и применения иммунобиологических препаратов для диагностики и профилактики инфекционных болезней. – Пермь, 1993. – С.173–213.

Резепов, Ф.Ф. Характеристика выпускаемых в СССР иммуноглобулинов, пути их совершенствования и стандартизация методов контроля / Ф.Ф. Резепов, Л.В. Минакова, Л.К. Лаптева // Препараты нормальных и специфических иммуноглобулинов человека : сб. науч. трудов. – М., 1976. – Т. XVIII. – С. 14–21.

Терновой, А.П. Физико-химические свойства и белковый состав производственных препаратов гамма-глобулина / А.П. Терновой // Вопросы иммунологии инфекционных и аллергических заболеваний. – Уфа, 1970. – С. 39–40.

A comparison of native and modified intravenous immunoglobulin for management of hypogammaglobulinemia / **R.W. Steele, R.A.**

Augustine, A.S. Tannenbaum, R.K. Charlton // Amer. J. Med. Sci. – 1987. – Vol. 293, № 2. – P. 69–74.

A multi-centre open study to assess the safety and efficacy of Subgam given via the subcutaneous route in primary antibody deficient patients (study code SCIG01). Long-term follow-up. Summary of the clinical study report. Bio Products Laboratory. – 27 April, 2007. – P. 1–7.

A serious adverse event after successful gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency / **S. Hacein-Bey-Abina**, C. von Kalle, M. Schmidt [et al.] // New Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348. – P. 255–256.

Abrahamsen, T.G. Home therapy with subcutaneous immunoglobulin infusions in children with congenital immunodeficiencies / T.G. Abrahamsen, H. Sandersen, A. Bustnes // Pediatrics. – 1996. – Vol. 98. – P. 1127–1131.

Administration of subcutaneous immunoglobulin : Draft. – UK Primary Immunodeficiency Network. PIN Guideline № 3.01. – P. 1–3.

American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases: Report 19. – Evanston, 1982. – P. 134–135.

Application for the inclusion of polyvalent human immunoglobulins in the WHO Model list of essential medicines. – Submitted by IPOPI/IUIS/ – 13 October, 2006. – P. 1–24.

Applying public health strategies to primary immunodeficiency diseases: a potential approach to genetic disorders / **M.L. Lindegren**, L. Kobrynski, S. A. Rasmussen [et al.] // MMWR Recomm Rep. 2004, Jan. 16. – 53(RR-1). – P. 1–29.

Ax, W. In vivo phagocytosis: enhancement of bacterial clearance by native and enzyme-treated immunoglobulins / W. Ax, E.J. Kanzy, F.R. Seiler // Immunobiology. – 1981. – Vol. 159, № 4–5. – P. 349–365.

Ballow, M. Intravenous Immunoglobulins: Clinical Experience and Viral Safety / M. Ballow // J. Am. Pharm. Assoc. – 2002. – Vol. 42, № 3. – P. 449–459.

Barandun, S. Prophylaxis and treatment of diseases by means of immunoglobulins // Allergy. Prophylaxis of infectious and other diseases / S. Barandun, F. Skvaril, A. Morell / ed. T.M. Inderbitzin. – 1975. – Vol. 9. – P. 39–60.

BayGam package insert (Bayer Corporation: U.S.), Rev 01/03. injection. // Lancet. –1972. – № 1 (7762). – P. 1208–1212.

BayGam, Biogam. Inc. Version: 1.04. Revision date: 8/23/04.

BayGam Solvent/Detergent Treated : Description. – U.S. License № 8 08800017 (Rev. January, 2003). – P. 1–5.

Berger, M. Immunoglobulin replacement therapy by slow subcutaneous infusion / M. Berger, T.R. Cupps, A.S. Fauci // Ann. Intern. Med. – 1980. – Vol. 98. – P. 55–56.

Berger, M. High-dose immunoglobulin replacement therapy by slow subcutaneous infusion during pregnancy / M. Berger; T. R. Cupps; A. S. Fauci // *J. Amer. Med. Assoc.* – 1982. – Vol. 247. – P. 2824–2825.

Berger, M. Short analytical review: subcutaneous immunoglobulin replacement in primary immunodeficiencies / M. Berger // *Clin. Immunol.* – 2004. – Vol. 112, № 1. – P. 1–7.

Berger, M. Subcutaneous IgG replacement therapy / M. Berger, K. Duff // *Dr. Berger's Teaching Slides.* – 2007. – P. 1–14.

Bipacksedel for Gammanorm. 2005-04-29. – P. 1–3.

Blood component use. Self-Directed Learning Pack. Better Blood Transfusion Level 2. Effective Use of Blood Group. – Scottish National Blood Transfusion Service, 2006. – P. 1–71.

Brennan, V.M. Immunology Nurses Study. Prospective audit of adverse reactions occurring in 459 primary antibody deficient patients receiving intravenous immunoglobulin / V.M. Brennan, N.J. Salome-Bentley, H.M. Chapel // *Clin. Exp. Immunol.* – 2003. – Vol. 133, № 2. – P. 247–251.

British national formulary: v. 54 (British National Formulary). 14.5 Immunoglobulins: Normal immunoglobulin British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain and Dinesh Mehta. – Sep., 2007.

Bruton, O. Agammaglobulinemia / O. Bruton // *Pediatrics.* –1952. – Vol. 9. – P. 722–728.

Buckley, R.H. The use of intravenous immune globulin in immunodeficiency diseases / R.H. Buckley, R.I. Schiff // *New Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 325. – P. 110–117.

Buckley, R.H. Gene therapy for SCID-a complication after remarkable progress / R.H. Buckley // *Lancet.* – 2002. – Vol. 360. – P. 1185–1186.

Busse, P.J. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency / P.J. Busse, S. Razvi, C. Cunningham-Rundles // *Allergy Clin. Immunol.* – 2002. – Vol. 109, № 6. – P. 1001–1004.

Casadevall, A. Passive antibody administration (immediate immunity) as a specific defense against biological weapons / A. Casadevall // *Emerging Infectious Diseases.* – 2002. – Vol. 8, № 8. – P. 833–884.

Centers for Disease Control: Rubella prevention: Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP) // *MMWR.* – 1981. – Vol. 30. – P. 37.

Centers for Disease Control: Measles prevention supplementary statement: Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP) // *MMWR.* – 1989. – Vol. 38. – P. 11.

Centers for Disease Control: Protection against viral hepatitis: Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP) // MMWR. – 1990. – Vol. 39. – P. 1.

Centers for Disease Control and Prevention: Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) // MMWR. – 1999. – Vol. 48 (RR-12). – P. 1–37.

Centers for Disease Control and Prevention. Applying public health strategies to primary immunodeficiency diseases // MMWR. – 2004. – Vol. 53(RR01). – P. 1–29.

Chapel, H.M. Fortnightly Review: Concensus on diagnosis and management of primary antibody deficiencies / H.M. Chapel // Brit. Med. J. – 1994. – Vol. 308. – P. 581–585.

Chapel, H. Immunoglobulin replacement therapy by self-infusion at home / H. Chapel, V. Brennan, E. Delson] // Clin. Exp. Immunol. – 1988 – Vol. 73. – P. 160–162.

Characterization of various immunoglobulin preparations for intravenous application. I. Protein composition and antibody content / J. Römer, J.J. Morgenthaler, R. Scherz, F. Skvaril // Vox Sang. – 1982. – Vol. 42, № 2. – P. 62–73.

Children and adults with primary antibody deficiencies gain quality of life by subcutaneous IgG self-infusions at home / **A. Gardulf**, U. Nicolay, O. Asensi [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2004. – Vol. 114. – P. 936–942.

Chinen, J. Subcutaneous immunoglobulins: alternative for the hypogammaglobulinemic patient / J. Chinen, W.T. Shearer // J. Allergy Clin. Immunol. – 2004. – Vol. 114, № 4. – P. 934.

CIGNA Healthcare Coverage Position. Subject Globulin (Human) Intramuscular (IGIM) – Coverage Position Number: 5024. 7/15/2006. – P. 1–4.

Clinical and laboratory aspects of common variable immunodeficiency / **C.V. Kokron**, P.R. Errante, M.T. Barros [et al.] // Anaisda Academia Brasileira de Ciencias. – 2004. – Vol. 76, № 4. – P. 707–726.

Clinical, immunological and molecular characteristics of 37 Iranian patients with X-linked agammaglobulinemia / **A. Aghamohammadi**, M. Fiorini, M. Moin [et al.] // Int. Arch. Allergy Immunol. – 2006. – Vol. 141. – P. 408–414.

Cochrane, S. Care of patients undergoing immunoglobulin therapy / S. Cochrane // Nursing Standard. – 1997. – July 2; 11 (41). – P. 44–46.

Cohn, E.J. The history of plasma fractionation / E.J. Cohn // Advances in Military Medicine / ed. E.C. Andrus [et al.]. – Boston, 1948. – Vol. 1. – P. 364–443.

Comparison of high-dose and low-dose intravenous immunoglobulin therapy in patients with primary immunodeficiency diseases / **H.D. Ochs**, S.H. Fischer, R.J. Wedgwood [et al.] // *Am. J. Med.* – 1984. – Vol. 76, № 3A. – P. 78–82.

Core SPC for human normal immunoglobulin for subcutaneous and intramuscular use (EMA/CPMP/BPWG/282/00) / Committee for proprietary medical products. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Human Medicines Evaluation Unit. – London. – 25 July, 2002. – P. 1–7.

Cozon, G. Presentation. Immunoglobulines G polyclonales: mode d'action et indications / G. Cozon. – Mai, 2006. – P. 1–48 (ispb.univ-lyon1.fr/biothe/IgG%20indications%20mai%202006.pdf).

CSL Behring. VITAL program launched to educate healthcare providers and patients on administration of subcutaneous immunoglobulin therapy. – 11 April, 2007. – P. 1–3.

Cunningham-Rundles, C. Clinical and immunologic analyses of 103 patients with common variable immunodeficiency / C. Cunningham-Rundles // *J. Clin. Immunol.* – 1989. – Vol 9, № 1. – P. 22–33.

Cunningham-Rundles, C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients / C. Cunningham-Rundles, C. Bodian // *Clin. Immunol.* – 1999. – Vol. 92, № 1. – P. 34–48.

Das verhalten der intramuscular, intravenos und per os verabreichten gammaglobuline / **P.R. Martin**, J.J. Scheidegger, P. Wenger [et al.] // *Blut.* – 1959. – № 5. – P. 104.

Demand for plasma products in Australia / **P. Flood**, P. Wills, S.P. Lawler [et al.] // *Review of Australia's Plasma Fractionation Arrangements.* – Commonwealth of Australia. – 2006. – P. 99–122.

Detailed explanation of the eight guiding principals for safe, effective and appropriate use of IVIG : A sanctioned statement of the AAAAI. – 2005. – P. 1–8.

Diagnostic & Clinical Care Guidelines for Primary Immunodeficiency Diseases. Immune Deficiency Foundation / ed. R. H. Buckley. – 2006. – P. 1–32.

Document 1. Application for the inclusion of polyvalent human immunoglobulins for subcutaneous administration for inclusion in the WHO Model list of essential medicines for children. Submitted by the Primary Immune Deficiency Committee of IUIS. – 22/5/07. – P. 1–7.

Early and prolonged intravenous immunoglobulin replacement therapy in childhood agammaglobulinemia: a retrospective survey of 31 patients / **P. Quartier**, M. Debre, J. de Blic [et al.] // *J. Pediatr.* – 1999. – Vol. 134, № 5. – P. 589–596.

Efficacy of intravenous immunoglobulin on the prevention of pneumonia in patients with agammaglobulinemia / **A.**

Aghamohammadi, M. Moin, A. Farhodi [et al.] // FEMS Immunol. Med. Microbiol. – 2004. – Vol. 40. – P. 113–118.

Eibl, M.M. Intravenous immunoglobulins in neurological disorders: safety issues / M.M. Eibl // Neurol. Sci. – 2003. – Vol. 24, Suppl. 4. – P. 222–226.

Eijkhout, H.W. Substitution therapy in immunodeficient patients with anti-IgA antibodies or severe adverse reactions to previous immunoglobulin therapy / H.W. Eijkhout, P.J. Broek, J.W.M. Meer // Netherlands J. Med. – 2003. – Vol. 61, № 6. – P. 213–217.

Enjoying life more with subcutaneous treatment for immunodeficient patients. Bringing immunoglobulin therapy home : **Information** for patients. –Baxter Healthcare SA, Switzerland. – September, 2004. – P. 1–7.

European surveillance of immunoglobulin safety – results of initial survey of 1243 patients with primary immunodeficiencies in 16 countries / **I. Quinti**, M. Rierdominici, M. Marziali [et al.] // Clinical Immunology. – 2002. – Vol. 104, № 3. – P. 231–236.

Fachinformation (Zusammenfassung der Produkteigenschaften) 948602 F FI 05-11-29 Subcuvia – Injektionslsg.doc / 28.11.2005. – P. 1–9.

Gammaglobulina Humana Pasteurizada Grifold. **Technical** Sheet 180 ES. Instituto Grifols. Texto revisado: Mayo de 2003. – P. 1–6.

Gammanorm 165 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning **Pakningsvedlegg**– Juli, 2003. – P. 1–3.

Gammanorm, 165 mg/ml, injektionsvatska, lösning. **Produktresumé**. Octapharma AB. – 2005-04-29. – P. 1–6.

Gammanorm, 165 mg/ml, solution pour injection (voie sous-cutanée et intra-musculaire). **Rapport** Public d'Evaluation (septembre 2005) – Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. – P. 1–4.

Gammanorm, 165 mg/ml, injektionsvatska. Octapharma Nordic AB. Stockholm. Beslut. Lakemedelsformansnamnden. Datum 2006-10-03. Var beteckning 1170/2006. – P. 1–3.

Gammanorm, 165 mg/ml, solution for injection or infusion. Summary of the product characteristics. 20061107 spc 860 MRP 04 03 en. 2006-12-22. – P. 1.

GamaSTAN S/D. Description. 08908225 (Rev. January 2005). – P. 1–5.

Garbett, N.D. Comparison of the clinical efficacy and safety of an intramuscular and an intravenous immunoglobulin preparation for replacement therapy in idiopathic adult onset panhypogammaglobulinaemia / N.D. Garbett, D.C. Currie, P.J. Cole // Clin. Exp. Immunol. – 1989. – Vol. 76. – P. 1–7.

Gardulf, A. Home treatment of hypogammaglobulinaemia with subcutaneous gammaglobulin by rapid infusion / A. Gardulf, L. Hammastrom, C.I.E. Smith // *Lancet*. – 1991. – Vol. 338. – P. 162–166.

Gardulf, A. Consequences of Missed or Delayed Diagnosis: Quality of Life and Health Service Costs – Why Diagnosis and Optimal Treatment is Good for the Patient and Good for Healthcare Systems / A. Gardulf // *European Primary Immunodeficiencies Consensus Conference : Consensus Report and Recommendations*. – 2006. – P. 1–53.

Gaspar, J. Immunoglobulin replacement treatment by rapid subcutaneous infusion / J. Gaspar, B. Gerritsen, A. Jones // *Arch. Dis. Child*. – 1998. – Vol. 79. – P. 48–51.

Greenberg, M. «Gammaglobulin» and «placental globulin»; comparison of their effectiveness in prevention and modification of measles / M. Greenberg, S. Frans, D.D. Rustein // *J. Amer. Med. Assoc.* – 1944. – Vol. 126. – P. 944–947.

Grimbacher, Bodo. European Society for Immunodeficiencies. The ESID online patient & research database. Progress report FDA. – 25 April, 2007. – P.1–17.

Haeney, M. Intravenous immune globulin in primary immunodeficiency / M. Haeney // *Clin. Exp. Immunol.* – 1994. – Vol. 97, Suppl. 1. – P. 11–15.

Hammarström, L. Prevalence, Screening and Diagnosis of PIDs in the EU / L. Hammarström // *European Primary Immunodeficiencies Consensus Conference. Consensus Report and Recommendations*. – 2006. – P. 21–22.

Hematopoietic stem-cell transplantation for the treatment of severe combined immunodeficiency / **R.H. Buckley**, S.E. Schiff, R.I. Schiff [et al.] // *New Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340. – P. 508–516.

High-dose intravenous immunoglobulin downregulates the activated levels of inflammatory indices except erythrocyte sedimentation rate in acute stage of Kawasaki Disease in Korea / **K.Y. Lee** [et al.] // *J. Trop. Pediatr.* – 2005. – Vol. 51, № 2. – P. 98–101.

High-vs low-dose immunoglobulin therapy in the long-term treatment of X-linked agammaglobulinemia / **J.G. Liese**, U. Wintergerst, K. D. Tympner, B. H. Belohradsky // *Am. J. Dis. Child*. – 1992. – Vol. 146, № 3. – P. 335–339.

Hogy, B. Pharmacoeconomic evaluation of immunoglobulin treatment in patients with antibody deficiencies from the perspective of the German statutory health insurance / B. Hogy, H.O. Keinecke, M. Borte // *Eur. J. Health Econom.* – 2005. – Vol. 50. – P. 24–29.

Home-based immunoglobulin infusion therapy: quality of life and patient health perceptions / **P.B. Daly**, J.H. Evans, R.H. Kobayashi [et al.] // *Ann. Allergy*. – 1991. – Vol. 67. – P. 504–510.

Home Therapy Guidelines. UK PIN Home Therapy Guidelines 21.08. – July, 2005. – P. 1–20.

Home treatment in patients with antibody deficiency by slow subcutaneous infusion of gammaglobulin / **J.J. Roord**, J.W.M. van der Meer, W. Kuis [et al.] // Lancet. – 1982. – 1 (8273). – P. 689–690.

Humaan normaal immunoglobuline (Subcuvia®): **Rapport**. CFH-rapport 05/32. Op 29 november 2005 uitgebracht aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. – P. 1–4.

Human hepatitis A immunoglobulin : monograph 0769 // European Pharmacopoeia.

Human measles immunoglobulin : monograph 0397 // European Pharmacopoeia.

Human normal immunoglobulin : monograph 0338 // European Pharmacopoeia.

Human rubella immunoglobulin : monograph 0617 // European Pharmacopoeia.

Human varicella immunoglobulin : monographs 0724 // European Pharmacopoeia.

Hutt, B.E. The need for immunoglobulins / B.E. Hutt // The Source. – June, 2002. – P. 9–13.

Immune Globulin (Human) USP. Massachusetts Department of Public Health Division of Epidemiology and Immunization. Model standing orders. Standing order. – IG 8-01. – 2001. – P. 1–6.

Immune Globulin : Monograph : USP31–NF26, 2008. – P. 2276.

Immune Globulin Subcutaneous (Human). Vivaglobin. Only description. – ZLB Behring GmbH. – January, 2006. – OBAH G46 00197 (17098A). – P. 1–2.

Immune Globulin Subcutaneous (Human) Vivaglobin. [Pronounced VEE-vah-glow-bin]: **Information** for patients. – ZLB Behring GmbH. – January, 2006. – OBAH G46 00091 (16761A). – P. 1–2.

Immune Globulin Therapy. Blue Cross Blue Shield of Kansas. – 2006. – American Medical Association. – P. 1–8.

Immuno Facts / by Facts and Comparisons. – May, 1999. – P. 213-220.

Immunodeficiency and other clinical immunology: Slow subcutaneous human intravenous immunoglobulin in the treatment of antibody immunodeficiency: Use of an old method with a new product / **E.R. Stiehm** A.M. Casillas, J.Z. Finkelstein [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. –1998. – Vol. 101, № 6. – P. 848–849.

Immunoglobulin Handbook / Centre for Infections Health Protection Agency. – January, 2007. – P. 1–27.

Immunoglobulin preparations: The Australian Immunisation Handbook. – 8th ed. – NHMRC, Canberra, 2003. – P. 131–137.

In vitro and in vivo activities of different immunoglobulin G preparations from the rabbit against enterobacteriaceae / **M. Trautmann**, Y. Muller-Leutloff, T. Hofstaetter [et al.] // *Vox Sang.* – 1985. – Vol. 49. – P. 267–276.

Infusion nurses examine need for standards of practice in immunoglobulin therapy. As use of life-saving therapy expands, need arises for consensus on treatment protocol. – King of Prussia, PA – 08/12/2006.

Intragam solution for intramuscular injection / Natal Bioproducts Institute. – September, 1999. – P. 1–2.

Intrafusion and postinfusion adverse events related to intravenous immunoglobulin therapy in immunodeficiency states // **H. Tcheurekdjian**, J. Martin, R. Kobayashi [et al.]// *Allergy Asthma Proc.* – 2006. – Vol. 27, № 6. – P. 532–536.

Intravenous immunoglobulin preparations: a comparative in vitro study of Fc mediated functions / **S. Le Moli**, R. Nisini, A. Fattorossi [et al.]// *J. Clin. Lab. Immunol.* – 1989. – Vol. 29. – P. 79–84.

Intravenous immunoglobulins (IVIG). **Medication** Policy Manual. The Regence Group. – 2007. – P. 1–30.

Iveegam, E.N. Immune Globulin Intravenous (Human): monograph. / E.N. Iveegam. – Baxter Hyland Immuno, 2000. – P. 1–23.

Janeway, C.A. The development of clinical uses of immunoglobulins : a review / C.A. Janeway // *Immunoglobulins* / ed. E. Merler. – Washington : National Academy of Sciences, 1970. – P. 3–14.

Jungj, T.W. Estimation of the degree of opsonization of homologous erythrocytes by IgG for intravenous and intramuscular use / T.W. Jungj, S. Barandun // *Vox Sang.* – 1985. – Vol. 49. – P. 9–19.

Liu, Z. The effectiveness and cost effectiveness of immunoglobulin replacement therapy for primary immunodeficiency and chronic lymphocytic leukaemia: a systematic review and economic evaluation / Z. Liu, E. Albon, C. Hyde. – University Birmingham. DPHE 2006. – Rep.№ 54. – P. 1–168.

Lutwick, L.I. Alternative immune globulin preparation when standard immune serum globulin is not available / L.I. Lutwick, E.H. Wu // *J. Am. Med. Assoc.* – 1991. – Vol. 265. – P. 1114.

Measles // Red Book. Report of the Committee of Infectious Diseases. – 24th ed. / G. Peter (ed.). – American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, 1997. – P. 344–357.

Morell, A. Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin preparations / A. Morell // *Intravenous immunoglobulins in clinical practice* / Lee M.E., Strand V., eds. – New York: Marcel Dekker Inc., 1997. – P. 1–18.

Morgan, E. L. The requirement for the Fc portion of antibody in antigen-antibody complex-mediated suppression / E.L. Morgan, C. H. Tempelis // *J. Immunol.* – 1978. – Vol. 120. – P. 1669.

Mortality and Morbidity in Common Variable Immunodeficiency / **A. Aghamohammadi** [et al.] // *J. Trop. Pediatr.* – 2007. – Vol. 53. – P. 32–38.

MRC Working Party on Hypogammaglobulinaemia: Hypogammaglobulinaemia in the United Kingdom. Medical Research Council, Special Report Series № 310. – London : HMSO, 1971.

Murphy, E. Developing practice guidelines for the administration of Intravenous immunoglobulin / E. Murphy, S. Martin, J.V. Patterson // *J. Infus. Nurs.* – 2005. – Vol. 28, №. 4. – P. 265–272.

Nelson, M.R. Aseptic meningitis due to intravenous immunoglobulin therapy that resolved with subcutaneous administration / M.R. Nelson // *Pediatric Asthma, Allergy & Immunology.* – 2000. – Vol. 14, № 4. – P. 323–327.

Normal Immunoglobulin-VF. **Product** Information. CSL Limited. Australia. Version: PI 4:00. – 10 August, 2006. – P. 1–5.

Note for guidance on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for subcutaneous and intramuscular use (EMA/CPMP/BPWG/283/00) / Committee for proprietary medicinal products. The European agency for the evaluation of medicinal products. – London. – 25 July, 2002. – P. 1–8.

Ochs, H.D. Perspective on history of IGIV, current important problems and questions in the field / H.D. Ochs // *Intravenous immune globulins in the 21st century: progress and challenges in efficacy, safety and paths to licensure* / Lister Hill Auditorium National Institutes of Health. – Campus Bethesda, Maryland. – April 13, 2005.

Park, C.L. Common Variable Immunodeficiency / C.R. Park. – August 10, 2006. (<http://www.emedicine.com/PED/topic444.htm>).

Pharmacokinetics and safety of Gammabulin S/D given subcutaneously to patients with PID / **R. Gustafson**, L. Hammarstrom, S. Hansen [et al.]. – Poster presentation, Huddinge University Hospital. IXth Meeting of the European Society for Immunodeficiencies. – Geneva, 2000.

Plasma derived medicinal products. Council directive 89/381/EEC, 2006 (3AB12a).

Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency / **F.A. Bonilla**, I.L. Bernstein, D.A. Khan [et al.] // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2005. – Vol. 94. – P. 1–63.

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 / **E.J. Cohn**, L.E. Strong, Hughes [et al.] // J. Amer. Chem. Soc. – 1946. – Vol. 68. – P. 459–475.

Primary immunodeficiency diseases : report of a WHO scientific group // Clin. Exp. Immunol. – 1997. – Vol. 109. – P. 1–28.

Primary immunodeficiency diseases : report of an IUIS Scientific Committee // Clin. Exp. Immunol. – 1999. – Vol. 118. – P. 1–28.

Primary immune deficiency diseases in America. The first national survey of patients and specialists. – Prepared by Schulman, Ronca & Bucuvalas, Inc. – 2005. – P. 1–17.

Produktresumé for Beriglobin, injektionsvæske, opløsning. D.SP.NR 2948. – ZLB Behring GmbH. – 11 Oktober, 2004. – P. 1–9.

Produktresumé for Vivaglobin, injektionsvæske, opløsning. D.SP.NR. 22482. – ZLB Behring GmbH. – 16 Juni, 2006. – P. 1–9.

Radinsky, S. Subcutaneous immunoglobulin as an alternative to intravenous immunoglobulin / S. Radinsky, V.R. Bonagura // J. Allergy Clin. Immunol. – 2003. – Vol. 112. – P. 630–633.

Rapid subcutaneous IgG replacement therapy at home for pregnant immunodeficient women / A. **Gardulf**, E. Andersson, M. Lindqvist [et al.] // J. Clin. Immunol. – 2001. – Vol. 21, № 2. – P. 150–154.

Re-instatement of polyvalent human immunoglobulins in the WHO Model list of essential medicines. Memorandum. PSM/QSD/AP/EMLEC/IVIG – March, 2007. – P. 1–4.

Requirements for the collection, processing and quality control of blood, blood components and plasma derivatives (Requirements for Biological Substances №. 27, revised 1992) // WHO TRS № 840. – Geneva, 1994. – P. 34–99.

Robert, G. The human IgG subclasses / G.Robert, H. Hamilton. – Calbiochem Corporation, 1989. – P. 31–37.

Roifmann, C.M. High-dose versus low-dose intravenous immunoglobulin in hypogammaglobulinaemia and chronic lung disease / C.M. Roifmann, H. Levison, E.W. Gelfand // Lancet. – 1987. – 1 (8541). – P. 1075–1077.

Roifmann, C.M. Replacement therapy with high dose intravenous gamma-globulin improves chronic sinopulmonary disease in patients with hypogammaglobulinemia / C.M. Roifman, E.W. Gelfand // Pediatr. Infect. Dis. J. – 1988. – № 7. – P. 92–96.

Ruuskanen, O. Measles vaccination after exposure to natural measles / O. Ruuskanen, T.T. Salmi, P. Halonen // J. Pediatr. – 1978. – Vol. 93. – P. 43.

Safety, efficacy, and pharmacokinetic studies to support marketing of immune globulin intravenous (human) as replacement therapy for primary humoral immunodeficiency : **guidance** for industry. – U.S.

Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research. – November, 2005. – P. 1–10.

Scott, D. Session with the Food & Drug Administration / D. Scott // eSOURCE. Regulatory. – 2005. – P. 1–16.

Sediva, A. Disparity of diagnosis, care and treatment for PIDs between member states of the EU / A. Sediva. – EU PID Consensus Conference. – 19–20 June, 2006. – P. 1–24.

Self-infusion of intravenous immunoglobulin by immunodeficient patients at home / **H.D. Ochs**, M.L. Lee, S.H. Fischer [et al.] // J. Infect. Dis. – 1987. – Vol. 156, Oct. – P. 652–654.

Sewel, C. SCIG: patients at UK centre benefit from the flexibility of the therapy / C. Sewel // Immunotherapeutics Quarterly. – 2004. – P. 1–2.

Schutzwirkung von unmodifizierten und S-sulfonylierten 7S-Antikörpern bei vier verschiedenen, experimentellen Virus-Infektionen / R. Johannsen, E. J. Kanzy, O. Ackerman [et al.] // Beitr. Infusionsther. Klin. Ernähr. – 1982. – Bd. 9. – S. 141–154.

Side effects of treatment of hypo-gammaglobulinaemia with gammaglobulin / **C. Kamme**, C. Coster, E. Hagelquist [et al.] // Acta Med. Scand. – 1966. – Vol. 179. – P. 679–690.

Sigstad, H.M. Coping, quality of life, and hope in adults with primary antibody deficiencies / H.M. Sigstad, A. Stray-Pedersen, S.S. Froland // Health Qual Life Outcomes. – 2005. – Vol. 3, № 31 (<http://www.hqlo.com/content/3/1/31>).

Skvaril, F. IgG subclasses in human gamma-globulin preparations for intravenous use and their reactivity with staphylococcus protein A / F. Skvaril, B. Roth-Wicky, S. Barandun // Vox. Sang. – 1980. – Vol. 38, № 3. – P. 147–155.

SPC GammaQuin. 4 September, 2003, concerning 1. – P. 1–7.

Steele, R.W. Functional capacity of immunoglobulin G preparations and the F(ab')₂ split product / R.W. Steele, R.W. Steele // J. Clin. Microbiology. – 1989. – Vol. 27, № 4. – P. 640–643.

Stokes, J. The prevention and attenuation of infectious hepatitis by gamma globulin / J. Stokes, J. R. Neefe // J. Amer. Med. Assoc. – 1945. – Vol. 147. – P. 714–719.

Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: safety and costs / **A. Gardulf**, V. Andersen, J. Bjorkander [et al.] // Lancet. – 1995. – Vol. 345. – P. 365–369.

Subcutaneous immune globulin added to external infusion pumps LCD. Region A DMERC PSC Bulletin. – June, 2006. – Bul20060601SCIG. – P. 1.

Subcuvia. Resume des Caracteristiques Produit. BAXTER. – 8 fevrier, 2005. – P. 1–2.

Subcuvia, 160 mg/ml, solution injectable: **Afssaps.** Agence francaise de securite sanitaire des produits de sante. Rapport Public d’Evaluation.– April, 2005. – P. 1–3.

Subgam. Bio Products Laboratory. **Patient** Information Leaflet SCL1A. Package Insert Revised : March, 2004. – P. 1–2.

Subgam, Human normal immunoglobulin solution. BPL (Bio Products Laboratory). – June, 2004. – Version Code: SCS1. – P. 1–8.

Subpart J-Immune Globulin (Human). Sec. 640.100–104. Part 640 – Additional standards for human blood and blood products. Title 21 – Food and drugs. Charter I – Food and drug administration department of health and human services subcharter F-biologics. Code of Federal Regulations. Title 21, Volume 7. Revised as of April 1, 2005. CITE: 21CFR610.

Sundin, U. Induction of unresponsiveness against IgA in IgA-deficient patients on subcutaneous immunoglobulin infusion therapy / U. Sundin, S. Nava, L. Hammarstrom // Clin. Exp. Immunol. – 1998. – Vol. 112. – P. 341–346.

Surveillance of adverse reactions in patients self-infusing intravenous immunoglobulin at home / **V.M. Brennan**, S. Cochrane, C. Fletcher [et al.] // J. Clin. Immunol. – 1995. – Vol. 15, № 2. – P. 116–119.

The assessment and management of primary antibody deficiency / **M. Empson**, J. Sinclair, J. O’Donnell [et al.] // J. New Zealand Medical Association. – 2004. – Vol. 117, № 1195. – P. 1–7.

The capacity of various types of immunoglobulin for intravenous use to interact with Fc receptors of human monocytes and macrophages / **T.W. Jungi**, J. Eiholzer, P.G. Lerch, S. Barandun // Blut. – 1986. – Vol. 53. – P. 321–332.

The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy / **H.M. Chapel**, G.P. Spickett, D. Ericson D. [et al.] // J. Clin. Immunol. – 2000. – Vol. 20, № 2. – P. 94–100.

The effect of monthly gamma-globulin administration on morbidity and mortality from infection in premature infants during the first year of life / **Amer J.**, E. Ott, F.A. Ibbott [et al.] // Pediatrics. – 1963. –Vol. 32. – P. 4–9.

The effect of two different dosages of intravenous immunoglobulin on the incidence of recurrent infections in patients with primary hypogammaglobulinemia. A randomized, double-blind, multicenter crossover trial / **H.W. Eijkhout**, J.W. van der Meer, C.G. Kallenberg [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2001. – Vol. 135. – P. 165–174.

The health status and quality of life of adults with x-linked agammaglobulinemia / **V. Howard**, J.M. Greene, S. Pahwa [et al.] // Clin. Immunol. – 2006. – Vol. 118. – P. 201–208.

The life situation of patients with primary antibody deficiency untreated or treated with subcutaneous gammaglobulin infusions / **A. Gardulf**, H. Björvell, R. Gustafson [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 1993. – Vol. 92. – P. 200–204.

The separation of the antibodies, isoagglutinins, prothrombin, plasminogen and 1-lipoprotein into subfractions of human plasma / J.L. **Oncley**, M. Melin, D.A. Richert [et al.] // J. Amer. Chem. Soc. – 1949. – Vol. 71. – P. 541–550.

The use of human immunoglobulin : **WHO** TRS, Ser. № 327 / Report of a WHO Expert Committee. – Geneva, 1966. – P. 1-32.

Theron, A.J. Comparison of the composition and opsonic activities of imported and South African-manufactured intravenous and intramuscular immunoglobulin preparations / A.J. Theron, G.K. Joone, R. Anderson // South African Med. J. – 1994. – Vol. 84. – P. 743–746.

Torgerson, T. The human immune system / T. Torgerson / University of Washington & Children's Hospital Seattle. – Washington, 2006. – P. 1–27.

Treatment of Kawasaki disease with a moderate dose (1 g/kg) of intravenous immunoglobulin in Thailand / **Khowsathit P.** [et al.] // J. Med. Assoc. Thai. – 2002. – Vol. 85, Suppl. 4. – P. 1121–1126.

Treatment with gammaglobulin preparation for intravenous use in children with humoral immunodeficiency: clinical and immunologic follow-up / **E. Galli**, C. Barbieri, A. Solano [et al.] // Ann. Allergy. – 1990. – Vol. 64, № 2. – Pt. 1. – P. 147–150.

Uptake of IgG after intramuscular and subcutaneous injection / **G.N. Smith**, B. Griffiths, D. Mollison [et al.] // Lancet. – 1972. – № 1 (7762). – P. 1208–1212.

Use of intravenous immunoglobulin in human disease: A review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology / **J.S. Orange**, E.M. Hossny, C.R. Weiler [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2006. – Vol. 117, № 4. – Suppl. – P. 525–553.

Vivaglobin. Patient Information Leaflet VI 001. Date of last revision : 25 May, 2006. – P. 1–6.

Vivaglobin Dossier information / ZLB Behring. – August, 2006.

Wadsworth, C. IgA in commercial gamma-globulin preparations / C. Wadsworth, L.A. Hanson // Scand. J. Immunol. – 1976. – Vol. 5, № 1–2. – P. 15–22.

Waldman, T.A. Metabolism of immunoglobulins / T.A. Waldman, W. Strober // Prog. Allergy. – 1969. – Vol. 13. – P. 1–110.

Waldmann, T.A. Variations in the metabolism of immunoglobulins measured by turnover rates / T.A. Waldmann, W. Strober, R.M. Blaese // Immunoglobulins: biologic aspects and clinical uses / ed. E. Merler. – Washington : Nat. Acad. Sci, 1970. – P. 33–51.

Waniewski, J. Bioavailability of gamma-globulin after subcutaneous infusion in patients with common variable immunodeficiency / J. Waniewski, A. Gardulf, L. Hammarstrom // J. Clin. Immunol. – 1994. – Vol. 14, № 2. – P. 90–97.

Ward, R. Etiology, epidemiology and prevention of viral hepatitis / R. Ward, S. Krugman // Prog. Med. Virol. – 1962. – Vol. 4. – P. 87–118.

Weiler, C.R. Immunoglobulin therapy: history, indications, and routes of administration / C.R. Weiler // Int. J. Dermatol. – 2004. – Vol. 43, № 3. – P. 163–166.

Weiler, C.R. Common Variable Immunodeficiency: Test Indications and Interpretations / C.R. Weiler, J.L. Bankers-Fulbright // Mayo Clin. Proc. – 2005. – Vol. 80, № 9. – P. 1187–1200.

Welch, M.J. Slow subcutaneous immunoglobulin therapy in a patient with reactions to intramuscular immunoglobulin / M.J. Welch, E.R. Stiehm // J. Clin. Immunol. – 1983. – № 3. – P. 285–286.

Оглавление

Список сокращений и условных обозначений.....	3
Предисловие.....	5
Введение.....	6
История разработки препарата иммуноглобулина человека нормального для внутримышечного введения.....	8
Сужение показаний к клиническому применению препарата иммуноглобулина человека нормального для внутримышечного введения. Замена его препаратом иммуноглобулина человека нормального для подкожного введения.....	10
Зарубежные препараты иммуноглобулина человека нормального для экстравазального применения.....	39
Возмещение затрат на препарат иммуноглобулина человека нормального для внутримышечного и подкожного введения в США.....	41
Сравнительный анализ препаратов иммуноглобулина человека нормального для экстравазального применения.....	45
Сравнительный анализ препаратов иммуноглобулина человека нормального для экстравазального введения и внутривенного введения.....	52
Трудности внедрения в клиническую практику Российской Федерации препарата иммуноглобулина человека нормального для подкожного введения.....	70
Вирусологическая безопасность препарата иммуноглобулина человека нормального для экстравазального применения.....	72
Международные требования к качеству препарата иммуноглобулина человека нормального для внутримышечного и подкожного введения.....	74
Иммунобиологическая стандартизация.....	103
Изучение токсичности препарата иммуноглобулина человека нормального для экстравазального введения.....	109
Fc-функции и распределение субклассов иммуноглобулина G.....	110
Эквивалентность препаратов иммуноглобулина человека нормального для внутримышечного введения.....	112
Список использованной литературы.....	114

Научное издание

**Исрафилов Азамат Габдельяхатович
Алсынбаев Махамат Махаматуллович
Трофимов Валентин Андреевич
Лаптева Людмила Константиновна**

**Иммуноглобулин человека нормальный. Препараты
для внутримышечного и подкожного введения**

Ответственный за выпуск М.Х. Шарафутдинов

Подписано в печать 12.02.2008 г. Формат 1/8. Бумага офсетная.

Гарнитура «Агіа!». Усл. печ. л. 15,10. Уч. изд. л. 12,7.

Заказ № 68. Тираж 100 экз.

Отпечатано на ризографе в РИО филиала «Иммунопрепарат»

ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ.

450014, г. Уфа, ул. Новороссийская, 105, тел. 8(347)229-92-86