

Внутривенная высокодозная иммунотерапия: практические рекомендации по применению в лечении дизиммунных заболеваний периферического нейромоторного аппарата

Н.А. Супонева, Д.А. Гришина

ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

Контакты: Наталья Александровна Супонева nasu2709@mail.ru

Рассмотрены основные показания к внутривенной высокодозной иммунотерапии (ВВИ) и преимущества ее применения в лечении различных аутоиммунных заболеваний периферической нервной системы. Проведен обзор имеющихся на российском рынке препаратов внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ). Подробно проанализирована тактика по выбору оптимального препарата для проведения ВВИ с учетом степени его эффективности и уровня безопасности. В удобной форме представлены схемы расчета терапевтической дозы и схемы введения ВВИГ, что, безусловно, имеет большое практическое значение в ежедневной работе врача-невролога.

Ключевые слова: внутривенная высокодозная иммунотерапия, внутривенный иммуноглобулин, дизиммунные заболевания периферической нервной системы, синдром Гийена—Барре, хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия, мультифокальная моторная нейропатия, миастения гравис, миастенический криз, полимиозит

DOI: 10.17650/2222-8721-2015-5-4-16-23

Intravenous high-dose immunotherapy: practical recommendations for use in the treatment of neurological disimmune diseases

N.A. Suponeva, D.A. Grishina

Research Center of Neurology, 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia

Current publication summarizes main indications and benefits of intravenous high-dose immunotherapy (IHI) in the treatment of various autoimmune diseases of the peripheral nervous system. Available products of intravenous immunoglobulin (IVIg) on the Russian market are reviewed. Tactics for choosing optimal medication for IHI based on its effectiveness and safety are analyzed. Dosage calculation and way of administration of IVIg are described, being of a high practical value in neurologist's daily work.

Key words: intravenous high-dose immunotherapy, intravenous immunoglobulin, disimmune diseases of peripheral nervous system, Guillain—Barre syndrome, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, multifocal motor neuropathy, myasthenia gravis, myasthenic crisis, polymyositis

Дизиммунные заболевания периферического нейромоторного аппарата (острые и хронические дизиммунные полиневропатии, миастения гравис и миастеноподобные заболевания, миозиты и полимиозиты и др.) поражают зачастую лиц трудоспособного возраста и в большинстве своем достаточно инвалидизирующие. Проблема терапии данной группы заболеваний нервной системы занимает особое место и требует отдельного рассмотрения.

К основным видам лечения дизиммунных заболеваний в неврологии, доказавшим свою эффективность в контролируемых исследованиях, относят кортикостероидные препараты (КСП), программный плазмаферез (ПП), а также высокодозную внутривенную иммунотерапию (ВВИ). Выбор того или иного метода определяется множеством факторов, основными из которых являются диагноз, наличие противопока-

заний и высоких рисков развития побочных эффектов, доступность и безопасность того или иного вида лечения. При этом следует отметить, что КСП неэффективны и не показаны при синдроме Гийена—Барре (СГБ) [1] и мультифокальной моторной нейропатии (ММН) [2], а также в лечении отдельных форм хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии (ХВДП); кроме того, длительная терапия КСП чревата развитием множества побочных эффектов. Проведение ПП, в свою очередь, требует соответствующего оснащения клиники, наличия подготовленных медицинских кадров, а также отсутствия таких состояний, как эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта, менструации, тромбоцитопении и анемии, обострения геморроя и др., способных привести к кровотечению на фоне необходимого при проведении ПП введения высоких доз гепари-

на [1]. Таким образом, в ряде случаев ВВИ является первоочередным методом лечения, имеющим высокий уровень доказанной эффективности и безопасности, а также абсолютно равнозначный с КСП и ПП терапевтический эффект [3–6]. Так, лечение внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ) — единственный доказанный метод терапии ММН [2], а при изолированно моторной и резистентных к КСП формах ХВДП применение ВВИГ значительно увеличивает шансы на положительный исход. Кроме того, по мнению экспертов Европейской федерации неврологических обществ, ВВИ из соображений безопасности должна рассматриваться в первую очередь у беременных женщин, пожилых и ослабленных пациентов, а также у детей [3]. Следовательно, ВВИ имеет безусловные преимущества по сравнению с другими методами 1-й линии терапии в лечении дизиммунных заболеваний периферической нервной системы: значительно меньший риск развития побочных эффектов и аллергических реакций, отсутствие рисков развития геморрагических нарушений, необходимости в дополнительном оборудовании и подготовленном медицинском персонале, а также необходимости в подготовке и предварительном инструментальном дообследовании пациента.

Проведенный ФГБНУ НЦН опрос неврологических отделений российских лечебно-профилактических учреждений показал, что препараты внутривенного нормального иммуноглобулина человека назначаются по показаниям в каждом 2-м случае, тем не менее в половине из них выбор препарата оказывается ошибочным по тем или иным причинам [7]. В связи с этим очевидна целесообразность подробного рассмотрения вопроса по тактике выбора оптимального препарата ВВИГ, так как именно это и определяет эффективность и безопасность проводимого лечения.

Главными принципами в выборе препарата для ВВИ являются:

- вирусная безопасность;
- содержание иммуноглобулинов (Ig) класса G (IgG) не менее 95 %;
- минимальное содержание в препарате Ig класса A (IgA) ($\leq 2,5$ мг/мл);
- возможность проведения высокодозной терапии (отсутствие ограничений по разовой и суточной дозе);
- сохранность нативности IgG и отсутствие коагулирующих факторов.

Для выбора препарата также имеют значение форма выпуска (лиофилизат для приготовления раствора или готовый для внутривенных инфузий раствор), расфасовка, условия хранения, максимально допустимая скорость введения, а также используемый стабилизатор.

В табл. 1 представлен обзор 16 препаратов ВВИГ, зарегистрированных в России на момент выхода статьи.

Все эти препараты представляют собой белковую фракцию, содержащую широкий спектр антител, полученных из плазмы крови доноров, и имеющие достаточный уровень вирусной безопасности — проверены на содержание антител к вирусам ВИЧ-1, ВИЧ-2, гепатита С и поверхностному антигену вируса гепатита В.

При этом обращает на себя внимание тот факт, что в инструкциях к препаратам Габриглобин-IgG, Габриглобин (иммуноглобулин человека нормальный), Иммуновенин, Имбиоглобулин и Иммуноглобулин человека нормальный нет четких сведений о концентрации IgG, что делает невозможным расчет необходимой терапевтической дозы для проведения ВВИ. Более того, для этих же препаратов отсутствует и крайне важная информация о содержании IgA, что повышает риск развития анафилактических реакций у пациентов, имеющих первичный иммунодефицит с селективной или неселективной гипо-IgA-глобулинемией, а также имеющих антитела к IgA, образовавшиеся ранее вследствие предшествующих повторных инфузий препаратов, содержащих IgA. С учетом вышесказанного исследование уровня IgA у пациентов, которым предстоит введение препаратов ВВИГ, является обязательным условием в случаях, если их содержание не прописано в инструкции.

Анализируя возможность проведения высокодозной терапии препаратами ВВИГ, требующей введения до 30–35 г препарата в сутки при массе тела пациента 80 кг, отметим, что Иммуноглобулин человека нормальный, Иммуновенин и Габриглобин (иммуноглобулин человека нормальный) не могут быть использованы с этой целью из-за ограничения разовой дозы. Так, в инструкции к препаратам Иммуновенин и Иммуноглобулин человека нормальный указано, что максимальная их разовая доза должна составлять для взрослых до 50 мл (в 25 мг содержится 1,25 г белка), т. е. больному в сутки разрешено вводить не более 2,5 г белка; а в инструкции к Габриглобину (иммуноглобулин человека нормальный) — до 0,2 г/кг не более.

Отдельно хотелось бы отметить состав препарата Пентаглобин (Германия). В инструкции четко указано содержание IgG и IgA, однако концентрация IgG недостаточна для проведения ВВИ аутоиммунных заболеваний периферического нейромоторного аппарата (38 мг, 76 %), а содержание IgA превышает допустимые значения (6 мг в 1 мл).

Вышесказанное позволяет сделать вывод: препараты Габриглобин-IgG, Габриглобин (иммуноглобулин человека нормальный), Иммуновенин, Имбиоглобулин, Иммуноглобулин человека нормальный и Пентаглобин не рекомендованы для лечения пациентов с аутоиммунными заболеваниями нервной системы.

Остальные препараты, такие как Октагам, Октагам 10 %, Гамунекс, Гамунекс-С, Привиджен, И.Г. Вена,

Таблица 1. Препараты ВВИГ, зарегистрированные в России (2015 г.; www.grls.rosminzdrav.ru)

| № п/п | Название | Страна-производитель | Лекарственная форма, содержание белка в 1 мл | Форма выпуска/количество граммов белка в 1 флаконе/бутылке |
|-------|--|----------------------|--|--|
| 1 | Октагам | Австрия | раствор, 50 мг/мл | флаконы по 20 мл/1 г, 50 мл/2,5 г, 100 мл/5 г, 200 мл/10 г |
| 2 | Октагам 10 % | Австрия | раствор, 100 мг/мл | флаконы по 20 мл/2 г, 50 мл/5 г, 100 мл/10 г, 200 мл/20 г |
| 3 | И.Г. Вена и И.Г. Вена Н.И.В. | Италия | раствор, 50 мг/мл | флаконы по 20 мл/1 г, 50 мл/2,5 г, 100 мл/5 г, 200 мл/10 г |
| 4 | Гамунекс и Гамунекс-С | США | раствор, 100 мг/мл | флаконы по 10 мл/1 г, 25 мл/2,5 г, 50 мл/5 г, 100 мл/10 г, 200 мл/20 г |
| 5 | Флебогамма 5 % | Испания | раствор, 50 мг/мл | флаконы по 10 мл/0,5 г, 50 мл/2,5 г, 100 мл/5 г, 200 мл/10 г |
| 6 | Интралект | Германия | раствор, 50 мг/мл | флаконы по 20 мл/1 г, 50 мл/2,5 г, 100 мл/5 г, 200 мл/10 г |
| 7 | Интраглобин | Германия | раствор, 50 мг/мл | флаконы по 10 мл/0,5 г, 20 мл/1 г, 50 мл/2,5 г, 100 мл/5 г |
| 8 | Имбиоглобулин | Россия | раствор, 50 мг/мл | флаконы (бутылки) по 25 мл/1,25 г, 50 мл/2,5 г, 100 мл/5 г |
| 9 | Габриглобин-IgG | Россия | раствор, 50 мг/мл | бутылки по 25 мл/1,25 г, 50 мл/2,5 г, 100 мл/5 г, 200мл/10 г |
| 10 | Иммуновенин | Россия | лиофилизат для приготовления 5 % раствора | бутылки по 25 мл/1,25 г, 50 мл/2,5 г |
| 11 | Габриглобин (иммуноглобулин человека нормальный) | Россия | лиофилизат для приготовления 5 % раствора | бутылки по 2,5 г |
| 12 | Иммуноглобулин человека нормальный, раствор для инфузий и раствор для внутривенного введения | Россия | раствор, 50 мг/мл | бутылки по 25 мл/ 1,25 г, 50 мл/ 2,5 г |
| 13 | Привиджен | Швейцария | раствор, 100 мг/мл | флаконы по 25 мл/2,5 г, 50 мл/5 г, 100 мл/10 г |
| 14 | Пентаглобин | Германия | раствор 50 мг/мл | ампулы по 10 мл/0,5 г, 20 мл/1 г, флаконы по 50 мл/2,5 г, 100 мл/5 г |

И.Г. Вена Н.И.В., Интралект, Интраглобин и Флебогамма 5 %, удовлетворяют всем необходимым критериям выбора, пригодного для высокодозной иммунотерапии ВВИГ, и обладают максимальной эффективностью и безопасностью (табл. 2).

В ходе дальнейшего решения в пользу того или иного препарата ВВИГ следует учитывать такие

аспекты, как его концентрация, стабилизатор и допустимая максимальная скорость введения.

Говоря о форме выпуска и концентрации препаратов ВВИГ человека нормального, сразу отметим, что данный аспект не влияет ни на эффективность, ни на безопасность проводимой иммунотерапии. Различий между лиофилизатом и раствором для инфузий,

Таблица 2. Препараты ВВИГ, зарегистрированные в России, пригодные для ВВИ аутоиммунных заболеваний периферического нейромоторного аппарата (www.grls.rosminzdrav.ru)

| № п/п | Название | Форма | Концентрация | Условия, срок хранения | Содержание IgA, мг/мл | Стабилизатор |
|-------|------------------|---------|--------------|--|-----------------------|----------------------|
| 1 | Октагам | раствор | 5 % | от +2 до +25 °С, 2 года | < 0,2 | мальтоза |
| 2 | Октагам 10 % | раствор | 10 % | от +2 до +8 °С, 2 года, или +25 °С, 3 мес | < 0,4 | мальтоза |
| 3 | И.Г. Вена | раствор | 5 % | от +2 до +8 °С, 2 года | < 0,05 | мальтоза |
| 4 | И.Г. Вена Н.И.В. | раствор | 5 % | от +2 до +8 °С, 2 года | < 0,05 | мальтоза |
| 5 | Гамунокс-С | раствор | 10 % | от +2 до +8 °С, 3 года, или +25 °С, 6 мес | 0,046 | глицин |
| 6 | Гамунокс | раствор | 10 % | от +2 до +8 °С, 3 года, или +25 °С, 6 мес | 0,046 | глицин |
| 7 | Флебогамма 5% | раствор | 5 % | от +2 до +30 °С, 2 года | < 0,05 | Д-сорбитол |
| 8 | Интралект | раствор | 5 % | от +2 до +25 °С, 2 года | < 2,0 | глицин |
| 9 | Интраглобин | раствор | 5 % | от +2 до +8 °С, 2 года | < 2,5 | декстрозы моногидрат |
| 10 | Привиджен | раствор | 10 % | от +2 до +25 °С, 3 года | < 0,025 | L-пролин |

а также между препаратами разной концентрации и различных производителей, не выявлено [8–12]. Тем не менее имеются некоторые преимущества 10 % растворов по сравнению с 5 %, что позволяет делать выбор в их пользу. Главное отличие более концентрированных (10 %) растворов состоит в том, что уменьшается общий объем вводимой жидкости, что особенно актуально для высокодозной терапии и имеет решающее значение в педиатрической практике, у беременных женщин, пациентов с сердечно-сосудистой и почечной патологией, а также в других случаях, требующих ограничения общего объема инфузий.

Следует учитывать вид стабилизатора, используемый в препаратах ВВИГ. Так, наличие мальтозы в отдельных препаратах (Октагам, Октагам 10 %, И.Г. Вена и др.; см. табл. 2) влияет на показатель уровня сахара в крови, определяемый глюкометром. Об этом необходимо помнить при анализе лабораторных дан-

ных каждого больного, в том числе с сопутствующим сахарным диабетом. Для оценки истинного уровня глюкозы в крови пациента, находящегося на внутривенной иммунотерапии препаратами, содержащими мальтозу, следует использовать только тест-полоски, нечувствительные к мальтозе (например, Акку-Чек Перформа). В противном случае при получении недостоверных цифр глюкозы крови и неоправданной коррекции «псевдогипергликемии» можно спровоцировать у пациента развитие гипогликемического состояния.

Максимально допустимая инструкцией скорость инфузии ВВИГ – важный фактор, особенно актуальный в случае необходимости ежедневного введения большого количества препарата (в среднем от 25 до 40 г). Как видно из табл. 3, на сегодняшний день самая высокая допустимая скорость инфузии зарегистрирована для препаратов Октагам 10 % – суточная

Таблица 3. Максимально допустимая скорость инфузии, схема наращивания скорости введения препарата и расчетные данные для пациента с условной массой тела 100 кг (для препаратов ВВИГ, которые могут быть использованы для ВВИ)

| Название | Максимально допустимая скорость | Схема инфузии в 1-й день | Расчетные данные для пациента массой тела 100 кг, 40 г/сут | |
|----------------|---------------------------------|---|--|--|
| | | | Объем инфузии, мл | Время инфузии с учетом максимальной скорости |
| Октагам | 5 мл/кг/ч | 1,0 мл/кг/ч в течение 30 мин, затем постепенно увеличить до максимальной | 800 | 267 мин (4,5 ч) |
| Октагам 10 % | 0,12 мл/кг/мин | 0,01–0,02 мл/кг/мин в течение 30 мин, далее постепенно увеличить до максимальной | 400 | 33 мин (0,5 ч) |
| И.Г. Вена | 40 капель/мин | 10–20 капель/мин первые 20–30 мин, далее постепенно увеличивать до максимальной | 800 | 360 мин (6 ч) |
| Гамунекс | 0,08 мл/кг/мин | 0,01 мл/кг/мин (1 мг/кг/мин) первые 30 мин, затем постепенно увеличить до максимальной | 400 | 50 мин |
| Флебогамма 5 % | 2,4 мл/кг/ч | 0,6–1,2 мл/кг/ч первые 30 мин, затем постепенно увеличить до 2,4 мл/кг/ч | 800 | 200 мин (3 ч 20 мин) |
| Интралект | 1,9 мл/кг/ч | 1,4 мл/кг/ч в течение 30 мин, далее постепенно увеличить до максимальной | 800 | 252 мин (4 ч 12 мин) |
| Интраглобин | 1,9 мл/кг/ч (40 капель/мин) | 30 капель/мин (1,4 мл/кг/час) первые 10 мин, затем постепенно увеличить до максимальной | 800 | 252 мин (4 ч 12 мин) |
| Привиджен | 7,2 мл/кг/ч | 0,3 мл/кг/ч первые 30 мин, затем постепенно увеличить до максимальной | 400 | 33 мин |

доза 40 г может быть введена всего за 30 мин, тогда как для большинства других ВВИГ этот период времени увеличивается до 4 ч и более. Такая же максимально допустимая скорость введения зарегистрирована и для препарата Привиджен.

Рассмотрев принципы выбора оптимального препарата ВВИГ для проведения высокодозной иммунотерапии, остановимся на методологии и тактике их использования, которые при всех аутоиммунных заболеваниях нервной системы одинаковы.

При состояниях, требующих однократного курса лечения, таких как СГБ, миастенический криз и др., препарат вводится в курсовой дозе 2 г на 1 кг массы тела пациента. Такая же доза назначается и в качестве стартовой (нагрузочной) при заболеваниях, требующих в дальнейшем повторных поддерживающих инфузий (ХВДП, ММН и др.). Как правило, поддерживающие дозы составляют 1 г на 1 кг массы тела за курс и вводятся каждые 3–4 нед с дальнейшим индивидуальным увеличением интервала между инфузиями. Таким образом, для определения необходимого количества препарата для проведения стартовой терапии следует удвоить массу тела больного и зафиксировать полученную цифру как курсовую дозу, после чего приступить к определению количества флаконов, необходимых для данного курса лечения. С учетом вариантов

расфасовки имеющихся на российском рынке препаратов ВВИГ (большинство из них по 5 и 10 г) полученную цифру следует округлить в большую или меньшую сторону, сделав ее кратной 5, после чего рассчитать количество флаконов (также в зависимости от содержащегося в 1 флаконе количества грамм белка). Традиционно во взрослой практике расчетную курсовую дозу препарата делят на 5 примерно равных частей, и вводят внутривенно в течение 5 дней ежедневно. Расчетное количество препарата в зависимости от массы тела пациента и приблизительные 5-дневные схемы лечения приведены в табл. 4.

Следует отметить, что допустимы и другие схемы введения ВВИГ — в течение 2 или 3 дней ежедневно, что чаще используется в детской практике. Поддерживающие дозы (1 г/кг и менее) также можно вводить за 2–3 дня ежедневно.

Важным является тот факт, что для осуществления внутривенной высокодозной терапии не требуется специальной квалификации врача и/или медицинской сестры, или других специальных условий — обычно ВВИГ вводятся пациенту в его палате. Перед началом терапии, если препарат хранился в холодильнике, его необходимо довести до комнатной температуры (с помощью устройств для подогрева инфузионных растворов или оставить препарат при комнатной температу-

Таблица 4. Расчетная курсовая доза ВВИГ для стартовой терапии 2 г/кг и примерная схема лечения (5-дневный ежедневный курс)

| Масса тела пациента, кг | Расчетная курсовая стартовая доза, г (2 г/кг) | Количество препарата в сутки (5-дневный курс лечения с ежедневным проведением инфузии), г | | | | |
|-------------------------|---|---|----------|----------|----------|----------|
| | | 1-й день | 2-й день | 3-й день | 4-й день | 5-й день |
| 29–31 | 60 | 10 | 10 | 10 | 15 | 15 |
| 32–33 | 65 | 10 | 10 | 15 | 15 | 15 |
| 34–36 | 70 | 10 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| 37–38 | 75 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| 39–41 | 80 | 15 | 15 | 15 | 15 | 20 |
| 42–43 | 85 | 15 | 15 | 15 | 20 | 20 |
| 44–46 | 90 | 15 | 15 | 20 | 20 | 20 |
| 47–48 | 95 | 15 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| 49–51 | 100 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| 52–53 | 105 | 20 | 20 | 20 | 20 | 25 |
| 54–56 | 110 | 20 | 20 | 20 | 25 | 25 |
| 57–58 | 115 | 20 | 20 | 25 | 25 | 25 |
| 59–61 | 120 | 20 | 25 | 25 | 25 | 25 |
| 62–63 | 125 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 |
| 64–66 | 130 | 25 | 25 | 25 | 25 | 30 |
| 67–68 | 135 | 25 | 25 | 25 | 30 | 30 |
| 69–71 | 140 | 25 | 25 | 30 | 30 | 30 |
| 72–73 | 145 | 25 | 30 | 30 | 30 | 30 |
| 74–76 | 150 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 |
| 77–78 | 155 | 30 | 30 | 30 | 30 | 35 |
| 79–81 | 160 | 30 | 30 | 30 | 35 | 35 |
| 82–83 | 165 | 30 | 30 | 35 | 35 | 35 |
| 84–86 | 170 | 30 | 35 | 35 | 35 | 35 |
| 87–88 | 175 | 35 | 35 | 35 | 35 | 35 |
| 89–91 | 180 | 35 | 35 | 35 | 35 | 40 |
| 92–93 | 185 | 35 | 35 | 35 | 40 | 40 |
| 94–96 | 190 | 35 | 35 | 40 | 40 | 40 |
| 97–98 | 195 | 35 | 40 | 40 | 40 | 40 |
| 99–101 | 200 | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 |
| 102–103 | 205 | 40 | 40 | 40 | 40 | 45 |
| 104–106 | 210 | 40 | 40 | 40 | 45 | 45 |
| 107–108 | 215 | 40 | 40 | 45 | 45 | 45 |
| 109–111 | 220 | 40 | 45 | 45 | 45 | 45 |
| 112–113 | 225 | 45 | 45 | 45 | 45 | 45 |
| 114–116 | 230 | 45 | 45 | 45 | 45 | 50 |
| 117–118 | 235 | 45 | 45 | 45 | 50 | 50 |
| 119–121 | 240 | 45 | 45 | 50 | 50 | 50 |

ре на 2–3 ч). Для осуществления внутривенной инфузии достаточно иметь доступ к одной периферической вене, в связи с чем целесообразно установить иглу-катетер «бабочку». В целях соблюдения скорости введения, рекомендуемой в инструкции к каждому препарату, удобно использовать инфузомат, однако

допустимо введение и с помощью обычной капельницы, так как скорость инфузии препарата можно устанавливать в каплях/минуту (Октагам, И.Г. Вена, И.Г. Вена Н.И.В.). Вначале устанавливается минимальная скорость введения ВВИГ, затем через 15–30 мин скорость может быть увеличена, а при условии

Таблица 5. Мониторинг состояния больного, получающего ВВИ

| Период | Обследование, наблюдение |
|----------------------------|---|
| До начала курса ВВИГ | Сбор анамнеза, проведение адекватной гидратации; исследование гематокрита, уровня IgA и креатинина |
| В процессе лечения | Жалобы, общий соматический статус, диурез — ежедневно. Наблюдение врача: во время инфузии и после нее в течение 1 ч, если ВВИГ вводится впервые; 20 мин, если ВВИГ вводится повторно |
| По окончании курса лечения | Диурез, уровень креатинина |

хорошей переносимости и отсутствии побочных эффектов, с шагом в 15–30 мин следует постепенно увеличивать скорость введения до максимально допустимой. При удовлетворительной переносимости терапии в первые сутки в последующие дни инфузию можно начинать сразу с максимальной скорости, достигнутой накануне.

В 1-й день ВВИ больной должен находиться под особенно пристальным наблюдением врача для отслеживания первых признаков побочных реакций. В истории болезни рекомендуется отмечать номер и серию партии вводимого препарата на случай возникновения нежелательных явлений. Если пациент ранее никогда не получал препараты ВВИГ человека, или получал их очень давно, либо лекарственное средство другого производителя, нежели вводится ему в данный момент, наблюдение врача должно осуществляться в течение всего периода времени, пока проводится инфузия, и после ее окончания в течение 1 ч. Если же больной недавно уже получал данный лекарственный препарат, продолжительность наблюдения врачом после окончания внутривенного введения ВВИГ может ограничиться 20 мин. В течение всего периода внутривенной иммунотерапии необходимо контролировать диурез (для выявления олигурии — первого признака развивающейся почечной недостаточности), по окончании курса лечения и по необходимости следует проводить контроль уровня креатинина в крови (табл. 5) [13].

Тем не менее ВВИ отличается высокой безопасностью, которая при соблюдении правил выбора препарата и регламента схемы лечения была неоднократно подтверждена в клинических испытаниях на разных категориях больных [14]. Это положение подтверждается и собственным опытом, накопленным в ФГБНУ НЦН: из 170 инфузий, выполненных нами за последние 4 года, побочные эффекты наблюдались достаточно редко. Чаще всего (до 15 %) регистрировались головные боли, купируемые пероральными или парентеральными нестероидными противовоспалительными препаратами и/или парацетамолом, гораздо реже (до 5 %) наблюдалось возникновение парестезий

и неприятных ощущений в области стоп, регрессирующих спонтанно в течение 5 дней. У 1 пациентки на фоне терапии возникла мелкоочечная розовая папулезная сыпь на ладонях, которая сопровождалась зудом и регрессировала в течение 5 дней самостоятельно. Ни в одном случае в нашей практике не было зарегистрировано серьезных побочных эффектов. Хорошая переносимость лечения дала возможность полностью завершить курс лечения у всех (100 %) пациентов.

Нельзя не отметить следующий факт, касающийся перечня показаний к применению того или иного препарата ВВИГ: в инструкциях к этой группе препаратов аутоиммунные заболевания нервной системы встречаются достаточно редко. Так, СГБ значится в показаниях к применению у препаратов Октагам, Октагам 10 %, Флебогамма 5 %, Интратект, И.Г. Вена и Привиджен; а ХВДП — лишь у препарата Привиджен. Все остальные аутоиммунные неврологические заболевания относятся к категории «off-label use», т. е. для использования вне официально утвержденного перечня показаний. Дело в том, что механизм внесения новой нозологии в перечень показаний к применению того или иного препарата требует доказательств его эффективности в ходе крупных контролируемых клинических исследований, что является времязатратным, трудоемким и дорогостоящим мероприятием. В связи с этим следует обращать внимание прежде всего на основное действующее вещество препарата, в случае ВВИГ это иммуноглобулин человека нормальный, а также на тот факт, что не существует заметной разницы в эффективности, безопасности и переносимости между препаратами, сходными между собой по составу основного действующего вещества (IgG), содержанию IgA и разрешенными для введения больших суточных доз, о чем было сказано выше. Такая практика широко распространена за рубежом — до 30 % лекарственных средств назначаются вне официальных показаний [15]. В нашей стране вопрос назначения лечения тем или иным препаратом решается лечащим врачом в порядке, установленном Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 г. №1175н «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения».

Следует подчеркнуть, что все препараты внутривенного иммуноглобулина человека, зарегистрированные в России, включены в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Тем не менее в настоящий момент все еще не утвержден ни один из стандартов специализированной медицинской помощи, касающийся аутоиммунных заболеваний нервно-мышечной системы (<http://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/stranitsa-983>), что ослож-

няет практическую работу с данной категорией пациентов.

Заключение. Внутривенная иммунотерапия за последнее десятилетие заняла прочные позиции в качестве безусловно эффективного и достаточно безопасного метода лечения дизиммунных заболеваний нервной системы, составляющих непростую в терапевтическом отношении группу нозологий и ранее считавшихся некурабельными. В отечественной неврологической практике накоплен достаточный опыт применения

ВВИГ, свидетельствующий о том, что залогом эффективности и безопасности проводимой ВВИ является соблюдение ряда условий по выбору препарата, расчету достаточной его дозы и определению оптимальной схемы введения. Представленная в статье ценная в практическом отношении информация позволит врачам-неврологам с высокой степенью уверенности назначать по показаниям ВВИГ, что не только обезопасит пациентов от возможных побочных эффектов, но улучшит качество оказания помощи данной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Пирадов М.А., Супонева Н.А. Синдром Гийена—Барре: диагностика и лечение. Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 200 с. [Piradov M.A., Suponeva N.A. The Guillain—Barré syndrome: diagnosis and treatment. A guide for physicians. Moscow: MEDpress-inform, 2011. 200 p. (In Russ.)].
2. Gilhus N.E., Barnes M.P., Brainin M. Multi focal Motor Neuropathy, in European Handbook of Neurological Management. Wiley-Blackwell, Oxford, UK, 2010. 2nd ed. Vol. 1, ch. 21.
3. Elovaara S., Apostolskib P., van Doorn et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. Eur J Neurol 2008;15:893—908.
4. Van der Meché F.G., Schmitz P.I. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. Dutch Guillain-Barré Study Group. N Engl J Med 1992;326(17):1123—9.
5. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain—Barré syndrome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain—Barré Syndrome Trial Group. Lancet 1997;349(9047):225—30.
6. Van Schaik I.N., Winer J.B., de Haan R., Vermeulen M. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Cochrane Database Syst Rev 2002;2.
7. Супонева Н.А., Пирадов М.А., Гнедовская Е.В. Качество медицинской помощи больным с синдромом Гийена—Барре в России. Материалы первой учредительной конференции РОО «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням» «Актуальные вопросы диагностики и лечения нервно-мышечных болезней». 2012. С. 41. [Suponeva N.A., Piradov M.A., Gnedovskay E.V. Quality medical care for patients with Guillain—Barre syndrome in Russia. Proceedings of the first inaugural conference of the NGO “Society of neuromuscular diseases” “Topical issues of diagnosis and treatment of neuromuscular diseases”. 2012. S.41. (In Russ.)].
8. Teschner W., Butterweck H.A., Auer W. et al. A new liquid, intravenous immunoglobulin product (IGIV 10 %) highly purified by a state-of-the-art process. Vox Sang. 2007;92(1):42—55.
9. Lebing W., Remington K.M., Schreiner C., Paul H.I. Properties of a new intravenous immunoglobulin (IGIV-C, 10 %) produced by virus inactivation with caprylate and column chromatography. Vox Sang 2003;84(3):193—201.
10. Donofrio P.D., Bril V., Dalakas M.C. et al. Safety and tolerability of immune globulin intravenous in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. IGIV-C CIDP Efficacy (ICE) Study Group. Arch Neurol 2010;67:1082—8.
11. Kuitwaard K., van der Berg L.H., Vermeulen M. et al. Randomised controlled trial comparing two different intravenous immunoglobulins in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010;81:1374—9.
12. Schiff R.I., Williams L.W., Nelson R.P. et al. Multi-centre crossover comparison of safety and efficacy of Intraglobin-F with Gamimune-N, Sandoglobulin, and Gammagard in patients with primary immunodeficiency diseases. J Clin Immunol 1997;17:21—8.
13. Dantal J. Intravenous Immunoglobulins: in-depth review of excipients and acute kidney injury risk. Am J Nephrol 2013;38:275—84.
14. Супонева Н.А., Пирадов М.А. Внутривенная иммунотерапия в неврологии. М.: Горячая линия телеком, 2013. 320 с. [Suponeva N.A., Piradov M.A. Intravenous immunotherapy in neurology. Moscow: Hot Line Telecom, 2013. 320 p. (In Russ.)].
15. Lenk C., Duttge G. Ethical and legal framework and regulation for off-label use: European perspective. Ther Clin Risk Manag 2014;10:537—46.