

Місце імуноглобулінів у лікуванні осіб з аутоімунними та вірусними захворюваннями за наявності неврологічного дефіциту

До вашої уваги представлено огляд доповідей, озвучених під час міжнародної конференції «Успіхи неврології», що відбулася 11-13 квітня 2019 року в Києві. У них висвітлено аспекти застосування імуноглобулінів для внутрішньовенного введення при лікуванні аутоімунних та вірусних захворювань.

Імуноглобуліни для внутрішньовенного введення (ВВІГ) спочатку були запропоновані для лікування первинних імунодефіцитів. Проте завдяки численним ефектам сферу їхнього застосування було поширено на терапію аутоімунних хвороб, вторинного синдрому дефіциту антитіл тощо (Perez et al., 2016). У неврологічній практиці препарати ВВІГ добре зарекомендували себе в лікуванні міастенії та міастенічного синдрому Ламберта — Ітона, демієлінізуючих захворювань, аутоімунних невропатій (Pyne et al., 2002; Оржешковський, 2011; Novaretti, Dinardo, 2011; Мальцев, Євтушенко, 2017). Їхнє застосування у складі комбінованої терапії сприяє тривалій клінічній ремісії та елімінації патогенних аутоантитіл (Ahmed, Kaveri, 2018).



Складні питання діагностики та лікування міастенії розглянула завідувачка кафедри неврології та нейрохірургії Івано-Франківського національного медичного університету, д. мед. н., професор **Вікторія Анатоліївна Грив**. Спікер нагадала присутнім, що міастенія гравіс (МГ) — аутоімунне захворювання, яке клінічно проявляється у вигляді слабкості та патологічної м'язової стомлюваності, зумовлених утворенням аутоантитіл та різноманітних антигенних мішеней периферичного нейром'язового апарату. Сьогодні, коли настанова 00795 «Міастенія та міастенічний синдром» перебуває у процесі перевірки та редагування, актуальності набувають такі питання: чи потрібно призначати патогенетичне лікування при першому класі захворювання, а також чи існує кореляція між патогенетичною і симптоматичною терапією та видами й кількістю специфічних аутоантитіл?

Як відомо, міастенія представлена двома головними формами, як-то очна (близько 15% випадків), що обмежується слабкістю м'язів ока, та генералізована, при якій симптоми є зазвичай виразнішими у проксимальних м'язах плечей та тазу. Очна форма є ізольованою — екстраокулярні м'язи більш уразливі при міастенії. Як ізольоване ураження ококорухових м'язів, так і первинне їхнє залучення при генералізованій формі міастенії пояснюються меншими виразністю складок постсинаптичних мембран, кількістю антитіл до ацетилхолінових рецепторів і моторних одиниць, а також низькою експресією регуляторних факторів комплементу, що зумовлює високу ймовірність аутоагресії.

Діагностика міастенії має ґрунтуватися на клінічне значення сили м'язів під час міостимуляції та передбачає проведення тесту з інгібітором холінестерази короткої дії едрофонієм (Enlpon-тест за торговою назвою препарату), виявлення ацетилхолінових рецепторів у сироватці та, за потреби, антитіл до м'язово-специфічної тирозинкінази (анти-MuSK), нейрофізіологічні тести (міастенічна, або електронейроміографія [ЕНМГ] одиночного м'язового волокна, включає голкову та стимуляційну ЕНМГ), а також комп'ютерну (КТ) та/або магнітно-резонансну томографію (МРТ) органів середостіння.

Декремент-тест — метод стимуляційної нейрографії, який передбачає використання супрамаксимальної непрямой низькочастотної ритмічної стимуляції м'язів і дозволяє за величиною параметрів повторних м'язових (М-)відповідей судити про стан пре- і постсинаптичних механізмів нервово-м'язової передачі. Показаннями для дослідження є підозра на захворювання, зумовлене порушенням нервово-м'язової передачі імпульсу (міастенія, синдром Ламберта — Ітона, ботулізм тощо), а також диференційна діагностика у складних випадках.

При ритмічній стимуляції наявність декременту є приводом запідозрити порушення нервово-м'язової передачі (чутливість методу — 45-80%). Зокрема, легкий декремент можна спостерігати при тяжких гострих міопатіях або міотонічних дистрофіях, тоді як сумнівний — при підозрі на очну форму міастенії.

Своєю чергою методика ЕМГ окремого м'язового волокна (SFEMG) реєструє так званий джиттер — часовий інтервал між двома потенціалами, який виникає внаслідок неоднакової затримки у двох нервово-м'язових з'єднаннях в окремих м'язових волокнах, що належать одній і тій самій моторній одиниці. Крім того, ця методика дозволяє кількісно аналізувати функцію окремих нервово-м'язових синапсів. Це найчутливіший тест (90-99%), який не є специфічним та дозволяє оцінювати у часі два м'язових волокна, що інервуються одним аксоном.

Лікування міастенії передбачає симптоматичну терапію антихолінестеразними засобами, ефедріном, теофіламіном, а також препаратами калію. Водночас передозування антихолінестеразними засобами може спровокувати холінергічний криз, який важко відрізнити від міастенічного. Симптоми передозування:

діарея, посіпання й судороги м'язів, гіперсаливація та м'язова слабкість, які посилюються після приймання препарату. При генералізованій міастенії показана тимектомія.

Перед призначенням імуносупресивних засобів слід виключити наявність вогнищ інфекції. Призначають кортикостероїди (КС) перорально або внутрішньовенно у формі пульс-терапії. Ефективність азатиоприну відзначається лише через шість місяців після початку лікування. Також при міастенії використовують плазмаферез (передусім під час міастенічного кризу) та внутрішньовенний імуноглобулін (як альтернативу).

Професор В.А. Грив нагадала, що 2016 р. було прийнято міжнародні консенсусні рекомендації щодо ведення пацієнтів із міастенією, які були розроблені для: симптоматичного та імуносупресивного лікування; використання нормально-го імуноглобуліну людини (ІУ Іг) та плазми; контролю міастенічного кризу, який настає, та наявного; застосування тимектомії; ведення осіб з ювенільною міастенією, а також такою, що пов'язана з антитілами до м'язово-специфічної тирозинкінази, та міастенією під час вагітності (Sanders et al., 2016). Зокрема, симптоматична та імуносупресивна терапія міастенії передбачає призначення піридогестину (в більшості пацієнтів), дозу якого слід коригувати за потреби. Можливість відміни препарату може бути ознакою того, що хворий відповідає цілям лікування. Терапію КС (метилпреднізолон) або цитостатиками (імуносупресорами [ІС]) слід використовувати у всіх пацієнтів, які не досягли мети лікування після адекватної корекції піридогестину.

ІС застосовують як монотерапію, якщо КС протипоказані чи хворі відмовляються від них. Своєю чергою ІС доцільно додавати до КС у випадках, коли є виразні побічні ефекти стероїдів, спостерігається недостатній ефект від КС, а також коли дозу останніх не можна зменшити через рецидив симптомів. Доповідачка зазначила, що ІС, які можна використовувати при міастенії, включають азатиоприн, циклоспорин, мофетилу мікофенолат, метотрексат, такролімус. При виборі цих агентів слід враховувати такі фактори:

- існування широкого розмаїття ІС за наявності недостатньої кількості вказівок щодо їхнього вибору;
- рекомендації експертного консенсусу стосовно приймання азатиоприну як препарату першої лінії при міастенії;
- наявність доказів на користь циклоспорину за одночасного розвитку серйозних побічних ефектів, що обмежують його використання;
- незважаючи на наявні дані досліджень щодо невідповідності застосування мікофенолату та такролімусу, вони поодинокі або разом включені у декілька національних рекомендацій із лікування міастенії.

Лекторка зауважила, що рефрактерна міастенія пов'язана з обмеженням функціонування (на тлі стероїдотерапії та застосування принаймні двох інших ІС у адекватних дозах) внаслідок тяжкого перебігу міастенії або побічної дії лікарських засобів. При рефрактерній міастенії доцільне використання імуномодуляторної терапії — ВВІГ (нейтралізація аутоантитіл, активованого комплементу, модуляція прозапальних цитокінів шляхом введення поліклональних імуноглобулінів) або плазмаферезу (випускнення антитіл) один раз на три місяці, циклофосфаміду, ритуксимабу (обмежена кількість даних на користь ефективності).

Вибір методу імуномодуляторної терапії залежить від особливостей стану пацієнта. Наприклад, плазмаферез не можна використовувати у пацієнтів із сепсисом та гіпопротеїнемією. Своєю чергою ВВІГ не застосовують при нирковій недостатності, гіперкоагуляції, тоді як плазмаферез дієвіший при міастенії гравіс, позитивній за антитілами до м'язово-специфічної тирозинкінази MuSK-MG.

Тривало ВВІГ застосовують при тяжкому перебігу, відсутності ефекту від стероїдів та/або імуносупресивних препаратів навіть у максимальних дозах, а також за рефрактерної міастенії або в пацієнтів, яким протипоказані ІС.

Вікторія Анатоліївна зазначила, що ускладненнями міастенії є міастенічний (у 8-11%) та холінергічний криз (у 89-92%). Тактика ведення пацієнтів передбачає штучну вентиляцію легень, відміну інгібіторів ацетилхолінестерази, застосування імуноглобуліну людського простого (ІГЛП), плазмаферезу, гормонотерапії.

За даними Кокранівської бібліотеки, порівняльна оцінка ефективності використання плазмаферезу та ІГЛП при міастенії продемонструвала, що у разі лікування загострень міастенії ефективність ІГЛП та плазмаферезу є подібною, тоді як з позиції побічних ефектів ІГЛП має безсумнівні переваги (клас доказовості І) (Skeie, 2010).

Механізм дії ІГЛП полягає у гальмуванні продукції прозапальних цитокінів (інтерлейкін 1, фактор некрозу пухлин α, γ-інтерферон), супресії диференціювання В-клітин і синтезі

власних аутоантитіл, пригнічення активності комплементу (інгібування комплемент-опосередкованого пошкодження м'єліну), елімінації бактеріальних агентів та їхніх метаболітів.

Короткострокова терапія передбачає плазмаферез (40-50 мл плазми на 1 кг маси тіла), ІГЛП (0,4 г/кг/добу, мінімальна доза — 0,2) — Біовен Моно (5% 50 мл [2,5 мг] та 25 мл) або Біовен (10% 50 мл [5 мг] та 25 мл) упродовж 3-7 діб.

Препарат імуноглобуліну людини нормального для внутрішньовенного введення Біовен є нативним імуноглобуліном G, що зберігає всі біологічні властивості: активацію комплементу, ефекторну та опсоно-фагоцитарну функції (1 мл препарату містить 0,1 г імунологічно активної білкової фракції імуноглобуліну G). Біовен застосовують для замісної імунотерапії у процесі лікування первинних і вторинних імунодефіцитних станів та пов'язаних із ними захворювань, а також для лікування і профілактики захворювань, спричинених бактеріальною і вірусною інфекцією.

Професор В.А. Грив підкреслила, що правильна діагностика та ефективне лікування мають позитивно впливати на клінічний перебіг хвороби та комплаєнс, а також підтвердила це прикладами клінічних випадків.

Клінічний випадок 1

Хвора В., 46 років. Скарги: двоїння в очах, опущення повік (наростає впродовж дня).

Анамнез: подібний епізод був дев'ять років тому, пацієнтка лікувалася амбулаторно (документація відсутня), стан поліпшився.

Обстеження: ЕНМГ (декремент до 15%), ацетилхоліновий рецептор (АХР) — 12 нмоль/л при нормі 0,5, прозерина проба (++++), КТ середостіння — норма.

Лікування: калімін, кальдіум, ІГЛП (Біовен). Стан поліпшився (++++).

Діагноз: міастенія, серопозитивна форма, клас І за класифікацією Американського фонду міастенії (MGFA) (очна форма).

Для превентивного лікування доцільним є застосування препарату Біовен.

Клінічний випадок 2

Хворий В., 29 років. Станом на 01.2019: скарги — двоїння в очах, іноді порушення мови, загальна слабкість (наростає впродовж дня).

Анамнез: хворіє три роки, лікувався із приводу нейроциркуляторної дистонії у терапевта. Стан поліпшувався/погіршувався.

Обстеження: ЕНМГ (декремент до 23%), АХР — 67 нмоль/л, прозерина проба (++++), КТ середостіння — норма, вміст загального білка — 57,7 г/л.

Лікування: калімін, кальдіум, Біовен, метилпреднізолон у дозі 32 мг через день, гастропротектори. Стан поліпшився (++)

Діагноз: міастенія, серопозитивна форма, клас III-A за MGFA (помірна м'язова слабкість, окрім очних м'язів, домінує слабкість кінцівок).

Станом на 04.2019: скарги — порушення ковтання, жування, двоїння в очах (набагато гірше в день «без гормонів»). Виникли 10 днів тому після фізичного та психічного навантаження.

Обстеження: АХР — 10 нмоль/л, вміст загального білка — 60,7 г/л.

Діагноз: міастенія, клас III-B за MGFA (домінує слабкість орофарингеальної та/або дихальної мускулатури, у кінцівках).

Лікування: калімін, метилпреднізолон у дозі 16 мг/добу, Біовен. Від азатиоприну хворий відмовився категорично, посилався на знайдену в Інтернеті інформацію про препарат («гуглив/дізнався»). Стан: (+++).

Клінічний випадок 3

Пацієнт В., 69 років, хворіє шість років.

Діагноз: міастенія, серопозитивна форма, клас II-Y за MGFA (від легкої до виразної м'язової слабкості, крім очних м'язів, із необхідністю інтубації). Медикаментозна де-/субкомпенсація.

Загострення: після гострої респіраторної вірусної інфекції або інших інфекційних захворювань. Визначення АХР не проводили.

Лікування: калімін, метилпреднізолон (нерегулярно). Призначено: азатиоприн, періодично ІГЛП. Частота загострень зменшилася утрічі (останнє — сім місяців тому).

На даний час: міастенія, клас II-A за MGFA (легка м'язова слабкість, домінує слабкість мускулатури кінцівок та/або аксіальної мускулатури; може супроводжуватися менш виразною слабкістю орофарингеальної мускулатури); медикаментозна субкомпенсація.

Підсумовуючи доповідь, Вікторія Анатоліївна зазначила, що міжнародний експертний консенсус не виявив прямої кореляції між титром АХР та виразністю м'язової слабкості при міастенії (Sanders et al., 2016).

Початок на попередній стор.



Завідувач відділення неврології № 1 Дніпровської обласної клінічної лікарні імені І.І. Мечникова, лікар-невролог **Вадим Іванович Пашковський** охарактеризував клініко-діагностичні критерії таких аутоімунних захворювань, як енцефалопатія Хашимото, аутоімунний лімбічний енцефаліт та паранеопластична дегенерація мозочка. Також доповідач розглянув тактику лікування, навівши декілька клінічних випадків.

Клінічний випадок 1

Хвора Н., 30 років. Клінічні прояви: підгострий початок, прогресуючі когнітивні порушення, повільність процесів мислення, міоклонічні посипування м'язів, психози, насильницькі рухи, тремор, епілептичні напади, атаксія (без ністагму), на ЕЕГ — повільнохвильова активність, МРТ у 40% без змін, підвищені титри антитіл до тиреопероксидази.

Діагноз: енцефалопатія Хашимото — аутоімунне захворювання, асоційоване з тиреоїдитом Хашимото, має позитивний ефект від застосування імуномодельовальних препаратів.

Лектор зазначив, що у світі використовують біомаркер енцефалопатії Хашимото — антитіла до NH2-термінальної α -енолази, однак у нашій країні цей метод не застосовують.

Лікування: глюкокортикостероїди, ВВІГ у адекватній дозі — Біовен.

Клінічний випадок 2

Пацієнт Ф., 34 роки, іноземець. Скарги: диспепсичні розлади, слабкість, субфебрильна лихоманка останні сім діб, симптомам передувало захворювання дітей на гостру респіраторну хворобу.

Обстеження: клінічні, біохімічні, вірусологічні дослідження патології не виявили. Гепатомегалія (жировий гепатоз). Зміна поведінки (порушення сприйняття критики, пам'яті розлади сну).

Неврологічний огляд: вогнищевої неврологічної патології не виявлено. Відзначено помірний когнітивний дефіцит: 19 балів за короткою шкалою оцінки ментального статусу (MMSE).

Попередній діагноз: аутоімунний лімбічний енцефаліт.

У динаміці в пацієнта наростали когнітивні розлади до ступеня виразних, з'явилася фебрильна лихоманка (до 40 °С), яка короткочасно реагувала на нестероїдні протизапальні засоби. Прокальцитонін у нормі, лейкоцитозу немає.

Специфічні дослідження ліквору (полімеразна ланцюгова реакція, специфічні імуноглобуліни, аналіз антиядерного фактора,

визначення антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл) — результат негативний. У динаміці: панцитопенія (анемія, еритропенія, тромбоцитопенія, лейкопенія). Реакція імунофлуоресценції з антитілами до рецепторів ГАМК: кров 1:150, ліквор 1:6000.

Лікування: метилпреднізолон 1,0 г № 5, Біовен у стандартній дозі, з наступною пролонгацією терапії пероральним метилпреднізолоном із розрахунку 0,5 мг/кг маси тіла.

У динаміці на 2-гу добу нормалізувалася температура тіла, на 5-ту — поліпшилися показники крові. Когнітивний дефіцит без істотних змін. Із 12-ї доби на тлі підтримувальної терапії метилпреднізолоном — субфебрильна лихоманка, з 3-го тижня — фебрильна без суттєвого погіршення показників крові.

Лікування: ІС (циклофосамід у дозі 150 мг/добу). Стан поліпшився (нормалізувалася температура тіла, стабілізувалися показники крові, почав повільно регресувати неврологічний дефіцит).

Ультразвукова доплерографія в дуплексному режимі парних судин нижніх кінцівок: тромбоз зовнішньої підшкірної вени з ознаками флотуючого тромбу.

Лікування: збільшено дозу низькомолекулярного гепарину, додано антибіотики широкого спектра дії, анальгетики.

За 21 день відбулися стабілізація тромбу, регрес змін на КТ, купірування болю, нормалізація температури тіла.

Діагноз: аутоімунний лімбічний енцефаліт, асоційований із продукцією антитіл до ГАМК-рецепторів.

Клінічний випадок 3

Хвора З., 54 роки. Скарги: порушення мови, ходи, координації рухів, що наростають протягом останніх двох років.

Анамнез: до надходження до клініки стан трактувався як дисциркуляторна енцефалопатія. Проводили диференційну діагностику із пізньою формою мозочкової дегенерації. Секторальна резекція молочної залози із приводу аденокарциноми (2011 р.)

Неврологічний огляд: скандована мова, груба мозочкова атаксія. Пацієнтка майже не пересувається самостійно. Ознак ураження інших відділів нервової системи не виявлено.

Імунологічні тести сироватки крові: підвищені титри антинуклеарних антитіл класу J_0 (проти цитоплазми клітин Пуркін'є).

Попередній діагноз: паранеопластична дегенерація мозочка — аутоімунне захворювання з переважним ураженням клітин Пуркін'є та, можливо, інших клітин мозочка, клінічні критерії — швидко прогресуюча мозочкова атаксія (6-18 місяців), дизартрія, дисфагія, когнітивні порушення, емоційна лабільність.

Діагноз: аутоімунна мозочкова дегенерація, асоційована із продукцією антитіл класу J_0 .

Лікування: цитостатики, глюкокортикостероїди, ВВІГ, плазмаферез.



Старший науковий співробітник відділу інтенсивної терапії та детоксикації Інституту епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України (м. Київ), к. мед. н. **Олена Леонідівна Панасюк** розглянула питання діагностики й терапії вірусних менінгоенцефалітів. Так, діагноз «нейроінфекція» переважно встановлюють без адекватного обстеження.

Зокрема, дослідження ліквору первинно та у динаміці проводиться менш ніж у 50% пацієнтів. Етіотропну терапію здебільшого призначають без уточнення етіології хвороби, надалі — без клінічного, лабораторного та інструментального контролю її ефективності. Відсутність стійкої санації ліквору (навіть цитозу <50 кл/мкл), особливо якщо етіологію не було первинно уточнено, є несприятливим показником.

При гострому та підгострому процесі, коли спостерігається тенденція до хронізації, або за ускладненого перебігу, мікст-інфекції, а також повторної етіопатогенетичної терапії схеми лікування доцільно доповнювати введенням 10% імуноглобуліну нормального людського (Біовен) внутрішньовенно крапельно (№ 5-7).

Діючим компонентом препарату Біовен є антитіла, що мають специфічну активність проти різних збудників захворювань — вірусів і бактерій, зокрема збудників гепатиту А і В, цитомегаловірусу, вірусу герпеса людини 1, 2 та 6-го типів, вірусу Епштейна — Барр, вітряної віспи, грипу, кору, паротиту, поліомієліту, краснухи, коклюшу, стафілококу, кишкової палички, пневмококу, правцевого та дифтерійного токсину. Препарат має неспецифічну активність, що проявляється у підвищенні резистентності організму, а також чинить низьку спонтанну антикомплементарну дію.

Дозування препарату Біовен слід розраховувати як 0,4 г/кг (1-4 діб). Наприклад, при масі тіла пацієнта 70 кг: $70 \times 0,4 = 28$ г IgG, тобто 3 флакони препарату Біовен (10%, 100 мл). На весь курс потрібно від 3 до 12 флаконів. Режим введення: внутрішньовенно по 0,5-1,0 мл/хв — 15 хв (15 крапель/хв), потім по 1 мл/хв — 15 хв (20 крапель/хв), надалі по 1,5 мл/хв (30 крапель/хв).

У пацієнтів із процесами демієлінізації, високим ризиком рецидивів рекомендовано продовжити введення імуноглобуліну нормального людського після закінчення основного курсу терапії протягом 6-24 місяців.

Підготувала **Олександра Демецька**

3

Анкета читателя

Здоров'я України®
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Заполните анкету и отправьте по адресу:

**Медична газета «Здоров'я України»,
вул. Генерала Шаповала, 2, м. Київ, 03035.**

**Укажите сведения, необходимые для отправки
тематического номера «Неврология, психиатрия,
психотерапия»**

Фамилия, имя, отчество

Специальность, место работы

Индекс

город

село

район область

улица дом

корпус квартира

Телефон: дом.

раб.

моб.

E-mail:

Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ООО «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». Также даю согласие на их использование для получения от компаний (ее связанных лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на включение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени хранение данных.

Подпись

Нам важно знать ваше мнение!

**Понравился ли вам тематический номер
«Неврология, психиатрия, психотерапия»?**

Назовите три лучших материала номера

1.

2.

3.

Какие темы, на ваш взгляд, можно поднять в следующих номерах?

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть?

**Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера
«Неврология, психиатрия, психотерапия»?**

На какую тему?

**Является ли для вас наше издание эффективным в повышении
врачебной квалификации?**



БІОВЕН

ПОРЯТУНОК ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ

Імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення 10% IV покоління

- Перша лінія при синдромі Гієна-Барре, хронічній запальній нейропатії (що демієлізує), мультифокальній моторній нейропатії^{1,2} (рівень доказовості ІА)^{1,2}

Витяг з інструкції для медичного застосування препарату **БІОВЕН**® Р. п. UA/14526/01/02 Наказ МОЗ України № 610 від 21.06.2016³. Лікарська форма. Розчин для інфузій. **Діюча речовина.** Human normal immunoglobulin for intravenous administration. 1 мл препарату містить імунологічно активної білкової фракції імуноглобуліну G — 0,1 г. **Фармакотерапевтична група.** Імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення. **Форма випуску.** По 10, 25, 50 або 100 мл у пляшці або флаконі. **Показання.** Препарат застосовувати для замісної імунотерапії у процесі лікування первинних і вторинних імунодефіцитних станів і пов'язаних із ними захворювань, а також для лікування та профілактики захворювань, спричинених бактеріальною та вірусною інфекціями. Препарат застосовувати дорослим пацієнтам. Застосовувати при лікуванні: синдромів первинного імунодефіциту, вторинного синдрому дефіциту антитіл, аутоімунних захворювань, трансплантації кісткового мозку. **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату. **Побічні реакції.** При використанні можливі побічні ефекти. **Має застереження до застосування.** **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від дії світла при температурі від 2 до 8 °С. Не заморозувати. За умов зберігання при температурі не вище 25 °С термін придатності — 6 місяців. Після закінчення цього терміну препарат не можна поміщати в холодильник, його необхідно утилізувати. **Термін придатності.** 2 роки. Термін придатності за умов зберігання при температурі не вище 25 °С — 6 місяців. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник** ТОВ «БІОФАРМА ПЛАЗМА», Україна. **Адреса.** Юридична адреса: Україна, 09100, Київська обл., м. Біла Церква, вул. Київська, 37.

Література

1. Clinical Guidelines for Immunoglobulin Use, Second Edition Update, NHS, Scotland, 2012
2. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological disease*, I. Elovaaara, S. Apostolski, European Journal of Neurology, 2008
3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу БІОВЕН®

Про випадок побічної реакції або відсутності ефективності в результаті прийому лікарських засобів, виробництва компанії БІОФАРМА, ви можете повідомити:

1. Онлайн форма: <http://www.biofarma.ua/karta-soobshchenie-dlya-meditsinskikh-spetsialistov.html>
2. По телефону цілодобової "гарячої лінії" фармаконагляду: +38 (044) 390-36-84

Інформація призначена для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики або для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ і лікарів.

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою:
03680, м. Київ, вул. Миколи Амосова, 12, БЦ «Горизонт Парк», буд. 2, поверх 4
Тел.: +38 (044) 277-36-10, факс: +38 (044) 275-80-24
www.biofarma.ua

 biopharma