

Безопасность биологических лекарственных препаратов

Колбин А.С.¹, Загородникова К.А.²

1 — кафедра клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова; кафедра фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета

2 — кафедра терапии и клинической фармакологии, Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет им. И.И. Мечникова, научно-методический отдел регионального центра мониторинга безопасности лекарств в Северо-западном федеральном округе РФ и Санкт-Петербурге

Актуальность

На протяжении последних двадцати лет во всём мире наблюдается стабильный рост количества инновационных, оригинальных и дженериковых лекарственных средств (ЛС) [1]. В то же время, медицинское и фармацевтическое сообщества направляют усилия на разработку «защитных механизмов», нацеленных на контроль за новыми медицинскими технологиями (МТ). В некоторых странах этим занимаются также и пациентские организации. На сегодняшний день эти «механизмы» выражаются в требованиях, предъявляемых к ЛС, часть из которых носит законодательный характер, а часть является консолидированным мнением специалистов.

Во-первых, ЛС должны быть высокого качества. Инструментами для реализации данного критерия являются: разрабатываемая Европейская система верификации лекарств (European Medicines Verification System (EMVS)); стандарты качественной производственной практики с международным эксперторатом (Good Manufacturing Practice (GMP)), существующие ещё с 1978 года; а также целый ряд документов Росздравнадзора [2].

Во-вторых, МТ должны быть эффективными, то есть демонстрировать действенность (efficacy). У них должны быть схожие суррогатные и композитные точки по сравнению с существующей МТ в ходе проведения рандомизированных клинических исследований (РКИ). Это не касается орфанных технологий. Данное требование может быть выполнено с помощью разработанных ещё в восьмидесятых годах стандартов проведения клинических исследований, как например, GCP (Good Clinical Practice).

В-третьих, МТ должна быть доступна пациентам внутри национальной системы здравоохранения. Существуют различные методологические подходы

идеологии оценки медицинских технологий (ОМТ) или оценки технологий, применяемых в здравоохранении (ОТЗ), позволяющие решить данную задачу [3].

В-четвёртых, МТ должна быть безопасной. На предрегистрационном этапе это должно достигаться путём соответствия исследований стандарту GCP, а на пострегистрационном этапе — фармаконадзором [4]. Среди регуляторных органов, осуществляющих фармаконадзор, лидерами являются FDA (Food and Drug Administration) с системой предварительной квалификации ЛС (SRAs — Stringent Regulatory Authorities), которое признано Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) строжайшим регуляторным органом в мире и EMA (European Medicines Agency) с многовекторной методикой управления рисками.

Настоящая статья посвящена последнему критерию на примере биологических лекарственных препаратов — биопрепаратов (БП).

Статья состоит из двух основных разделов. В первой части рассмотрены нежелательные реакции (НР), связанные с применением биопрепаратов. Вторая часть посвящена особенностям системы фармаконадзора в РФ и её возможности отвечать современным реалиям.

Нежелательные реакции биопрепаратов

Первые БП или терапевтические белки начали широко применяться в клинической практике ещё в пятидесятые годы прошлого столетия — интерфероны, инсулины и тд. [5]. В настоящее время терапевтические белки используют в различных областях медицины. Однако вопросы фармакобезопасности данных ЛС, касающиеся частоты и структуры НР, остаются не всегда ясными и вызывают у многих

специалистов настороженность. Для терапевтических белков особое значение имеет именно пострегистрационный этап наблюдения — фармаконадзор, чему есть ряд основополагающих причин.

Во-первых, показанием к применению терапевтических белков намного чаще, чем к использованию классических ЛС (малые молекулы) являются более тяжёлые заболевания (онкология и онкогематология, иммунодефициты), которые могут оказывать существенное влияние на профиль безопасности средства и состояние пациента. В связи с этим зачастую бывает сложно выявить причинно-следственную связь между БП и НР [7-9]. Немаловажным является и тот факт, что проследить эти явления не всегда представляется возможным во времени. Довольно часто на этапе рандомизированных клинических исследований (РКИ) у данной категории пациентов не всегда возможно дождаться всех исходов заболевания — как позитивных, так и негативных. Какое воздействие будет оказывать препарат в условиях реальной клинической практики, в более многоликой популяции пациентов, а также в условиях взаимодействия с другими лекарственными средствами, возможно только прогнозировать.

Во-вторых, БП представляет собой чужеродный белок, а значит существует риск развития иммунологического ответа, сопровождающегося образованием антител (НР типа В согласно классификации ВОЗ). Известно, что риск развития реакций типа В находится в диапазоне 1-0,1%. Это означает, что их возможно диагностировать только с помощью спонтанных сообщений на пострегистрационном этапе.

В-третьих, причиной развития НР могут быть внутренние свойства молекул, они могут быть заложены напрямую в механизм их действия. Многие БП представляют собой иммунодепрессанты, а их эффективность напрямую связана с уровнем иммуносупрессии, а значит, с риском развития оппортунистических инфекций (вызванных условно-патогенной флорой) [10]. Следовательно, возникает риск развития НР типа С, характеризующийся низкой частотой проявлений, определяемой только с помощью исследований по типу «случай — контроль» на пострегистрационном этапе. С учётом того, что терапевтические белки оказывают влияние на сложные физиологические процессы на уровне органелл, а биология клетки человеческого организма не всегда ясна, то существует вероятность развития отсроченных НР типа D с низкой частотой выявления (менее 0,1%). Для диагностики требуется проведение исследований «случай — контроль» на пострегистрационном этапе.

Опухоли (НР типа D). Для изучения данной проблемы в 2006 году был проведён мета-анализ РКИ с использованием информации из базы EMBASE, MEDLINE, Cochrane Library, электронной базы абстрактов ежегодных научных совещаний Европей-

ской лиги против ревматизма (European League Against Rheumatism) и Американского колледжа ревматологии (American College of Rheumatology) [11]. На тот момент наиболее полная информация была представлена для двух БП, относящихся к антителам к фактору некроза опухоли (анти-ФНО), а именно Ремикейда и Хумиры. Пациенты с ревматоидным артритом принимали эти препараты в течение 12 недель и более. Оказалось, что риск развития злокачественных новообразований был значительно выше у участников, получавших высокие дозы ЛС по сравнению с теми пациентами, которые принимали низкие дозы анти-ФНО. Основываясь на результаты данного мета-анализа, а так же ряда других, FDA в 2009 году обязало производителей анти-ФНО (инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб, цертолизумаб, голимумаб) внести изменения в инструкции по их применению. Дополнительная информация содержала предупреждения о риске развития онкологических заболеваний у детей и подростков, получающих эти препараты для лечения ювенильного ревматоидного артрита, воспалительных заболеваний кишечника, болезни Крона и других. Согласно результатам анализа данных раковых заболеваний у детей и подростков, получавших лечение анти-ФНО, риск развития онкологических заболеваний возникает в среднем после 30 месяцев лечения, при этом практически половина выявленных заболеваний была представлена лимфомами [12].

Иммунологические реакции (НР типа В). Эксперты изначально предполагали, что состав и молекулярный масса белков может провоцировать развитие иммунологических реакций или выработку антител против вводимых протеинов, которые организм будет распознавать как чужеродные. В 2002 году был опубликован один из первых крупных обзоров литературы, посвящённый иммуногенности [7]. Он содержит результаты анализа данных, посвящённых этой проблеме за 12 лет (1990–2002 гг.). Авторы работы утверждают, что все экзогенные белки, в том числе и терапевтические, способны вызывать образование антител в организме человека. При этом в зависимости от методов, используемых для анализа, а также возможностей лаборатории в целом варьировала частота образования антител. На иммуногенность БП оказывает влияние ряд факторов, в том числе генетический фон пациента, вид основного заболевания (для управления которым принимался препарат), тип белка (человеческого или животного), пути введения терапевтического белка, продолжительность лечения. Так, частота иммуногенности для инсулинов составляет примерно 44%; для гормонов роста — 16%; для эритропоэтинов — 1 на 10 000 пациентов; для VIII фактора — 35%; для рекомбинантных интерферонов 2%; для интерлекинов — 20% [7].

Инфекции (НР типа С). Ещё одной НР, связанным с приёмом БП, является развитие инфекций (возможно классифицировать как тип С). Первый систематический поиск литературы, посвящённый данному вопросу, был проведён в 2005 году [11]. В обзор включали РКИ двух анти-ФНО (инфликсимаб и адалимумаб). Данные препараты назначали пациентам с ревматоидным артритом на протяжении двенадцати недель и более. В результате частота развития серьёзных оппортунистических инфекций в группе БП была статистически значимо выше, чем при приёме классических ЛС. Последующие исследования выявили схожие тенденции [13]. Для определения частоты инфекций у пациентов с ревматологическими заболеваниями, получающих анти-ФНО терапию, по сравнению с традиционной терапией было проведено проспективное наблюдательное исследование с использованием данных из национального регистра больных ревматическими заболеваниями Великобритании [14]. Авторы работы проанализировали данные 7664 больных, получивших анти-ФНО, и 1354 пациентов, прошедших традиционную терапию малыми молекулами. В анализ были включены все случаи инфекции, в том числе серьёзные. Полученные результаты свидетельствуют о том, что в период с 2001 по 2005 гг. было зарегистрировано 525 оппортунистических инфекций у пациентов, которые получали анти-ФНО терапию, и 56 случаев в группе сравнения. Было отмечено, что при приёме анти-ФНО была статистически значимо увеличена частота серьёзных инфекций кожи и мягких тканей.

Полномасштабные исследования. Первое масштабное исследование, посвящённое изучению НР, связанных с применением терапевтических белков, было проведено в 2010 году. Необходимая для его осуществления информация была получена из международной базы данных неблагоприятных явлений (VigiBase), поддерживаемой ВОЗ за период 1995–2008 гг. [15]. В анализ не были включены данные относительно вакцин и анатоксинов. В ходе исследования терапевтические белки были разделены на несколько классов: моноклональные антитела, цитокины, ферменты, факторы роста, интерфероны. Всего было отобрано 191004 сообщения о развитии НР. Две трети всех неблагоприятных явлений были связаны с применением пяти ЛП: этанерцепта (блокатора рецепторов) — 20,3%, интерферона бета-1а — 15,6%, инфликсимаба (антитела) — 11,6%, терипаратида (блокатора рецепторов) — 10,7%, адалимумаба (антитела) — 9,0%. В результате сравнения профиля безопасности БП с контрольной группой, в которой пациенты получали гормоны, было обнаружено, что среди НР терапевтических белков наиболее часто фиксировались инфекции (8,7%) и новообразования — доброкачественные, злокаче-

ственные и неопределённые (2,3%), редко — психические и сосудистые расстройства. Таким образом, наиболее частыми НР были типы С и D.

Одно из последних исследований, направленных на изучение вопроса безопасности терапевтических белков по сравнению с малыми молекулами, было проведено *H.Ebbers и соавторами* в 2013 году [16]. Авторы проанализировали НР, которые были зафиксированы на пострегистрационном этапе жизненного цикла лекарственных средств, принадлежащих к одной АТХ группе «Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы» (L) и одобренных в Европейском Союзе в период с 1995 по 2011 гг. Общая частота НР между терапевтическими белками и химическими веществами не отличалась и составила 361 и 386 эпизодов соответственно. Однако из общего числа НР для БП статистически значимо чаще, чем для классических ЛС были характерны новообразования (20% против 2%, $p > 0,01$) и тяжёлые инфекции (22% против 9%, $p > 0,01$). Из 38 случаев развития инфекций в 58% они были зафиксированы на фоне приёма анти-ФНО. В подгруппе противоопухолевых средств нарушения иммунной системы отмечались так же чаще в случае применения биопрепаратов, чем малых молекул — 6% против 1% соответственно ($p = 0,04$). Четыре эпизода инфекций из семи были связаны с использованием ритуксимаба; 85% из 35 НР, которые классифицируются как новообразования, возникли именно на фоне применения анти-ФНО.

Система фармаконадзора в РФ

По определению ВОЗ (2002 г.), **фармаконадзор** — это наука и деятельность, направленные на выявление, оценку, понимание и предупреждение НР и/или любых других возможных проблем, связанных с ЛС [17, 18]. Крайне необходимо, чтобы осуществление фармаконадзора осуществлялось во все периоды жизни лекарственного препарата — на пререгистрационном этапе, и, что ещё более значимо, на этапе после регистрации.

На территории СССР в 1969 г. был организован Отдел учёта, систематизации и информации о побочном действии лекарственных средств, который впоследствии был преобразован во Всесоюзный организационно-методический центр по изучению побочных действий лекарств (ВЦПДЛ) [19]. В 1998 г. необходимость контроля НР лекарств была подтверждена законодательно Федеральным законом «О лекарственных средствах» №86-ФЗ, который вводит «обязанность субъектов обращения лекарств сообщать о случаях побочных действий и об особенностях взаимодействия лекарств с другими средствами» [20]. Благодаря инициативе государственного научного центра экспертизы средств

медицинского применения (ГНЦ ЭСМП), который находился в подчинении Минздравсоцразвития, в этот период времени в РФ начала формироваться сеть региональных центров мониторинга безопасности лекарственных средств (РЦ МБЛС). В 2008 году Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (Росздравнадзор) выпустила целый ряд рекомендательных (именно рекомендательных) писем, содержащих разъяснения по организации системы фармаконадзора в РФ. Эти документы регламентировали создание РЦ МБЛС, а также их организацию и функции, подробный порядок действий по сбору и обработке информации о побочных эффектах лекарственных препаратов с опорой на регионы. Был предложен механизм сообщения о НР в виде формы-извещения. Одновременно с этим был разработан прямой механизм сообщения о НР, который позволял миновать стадию территориального анализа и принятия решений. Предлагалось обеспечение доступности основного инструмента фармаконадзора — извещения о НР в каждой медицинской стационарной и амбулаторной карте. В настоящий момент специалисты оценивают данный шаг как самый радикальный, при этом высокоэффективный, но механизм в должной мере запущен не был [21].

Позже функции мониторинга безопасности препаратов и экспертизы приобрели строго централизованный характер. РЦ МБЛС, которые успешно выполняли ряд функций, как например, своевременное выявление проблем безопасности препаратов на местах, разъяснительная работа, собственная экспертиза полученных сообщений, фактически были устранены из действующей системы фармаконадзора РФ письмом Росздравнадзора № 04-1192/11 от 28.11.11 об отзыве предыдущих писем за исключением последнего (№ 01И-752/08 от 02.12.08).

С сентября 2010 года регулирование обращения ЛС осуществляется обновлённым Федеральным законом №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Главная роль отводится Росздравнадзору в тесном взаимодействии с Министерством здравоохранения и социального развития с помощью электронной базы данных. Основными источниками получения информации о НР лекарственных препаратов должны быть сообщения от физических лиц (в т.ч. пациентов), юридических лиц, деятельность которых связана с обращением ЛС, периодические отчеты по безопасности ЛС, предоставляемые держателями регистрационных удостоверений (РУ) ЛС, а также информация, полученная в ходе выполнения контрольных и надзорных функций в сфере здравоохранения. При этом роль РЦ МБЛС до сих пор чётко не освящена. Хотя практика показывает, что ежемесячные отчёты из регионов для Росздравнадзора и Министерства здравоохранения готовят именно РЦ МБЛС [21].

Обсуждение

В настоящее время терапевтические белки считаются важнейшим элементом терапии различных тяжёлых заболеваний, а иногда и несущих угрозу для жизни пациента. Среди всех НР, связанных с применением данных препаратов, наиболее изученными являются иммунологические реакции и инфекции. В особенности это касается анти-ФНО у пациентов, страдающих ревматологическими заболеваниями. Менее изучены инфекции в группе больных с онкогематологическими заболеваниями. Также недостаточно изучено развитие такой нежелательной реакции как потенциальная канцерогенность. Основная причина заключается в том, что канцерогенность крайне сложно отследить и диагностировать с помощью причинно-следственных позиций. Отмечается чёткая тенденция — при анализе РКИ с помощью мета-анализов частота НР значительно ниже, чем при обсервационных исследованиях реальной клинической практики. Во всяком случае, эта закономерность хорошо прослеживается при анализе такого явления, как инфекции [9].

Некоторые эксперты предлагают изменить для терапевтических белков классическую классификацию неблагоприятных явлений, объясняя это особым профилем НР, характерных для данной группы. Исторически сложилось так, что нежелательные реакции делятся на четыре типа — А, В, С и D. Однако эта классификация имеет ряд ограничений и всё чаще подвергается критике [22]. Специалисты предлагают новые классификации для БП, в основе которых лежат иммунологические реакции [23]. Они считают, что нужно выделить пять различных типов:

- клинические реакции, вызванные высоким уровнем цитокинов (тип альфа),
- гиперчувствительность на фоне иммунной реакции против биологических агентов (тип бета),
- синдром иммунного и цитокинового дисбаланса (тип гамма),
- симптомы перекрёстной реактивности (тип дельта),
- симптомы, не оказывающие непосредственного влияния на иммунную систему (тип эпсилон).

Следующим стратегическим подходом является внесение изменений в традиционные процедуры регистрации и мониторинга безопасности терапевтических белков. Особенно актуально это в свете новых Директив Евросоюза, существенно расширяющих область ответственности фармаконадзора [18]. В первую очередь имеется в виду перечень лекарственных средств, подлежащих дополнительному пострегистрационному мониторингу. Это касается всех новых субстанций и биологических про-

дуктов, в том числе биоаналогов (биосимиляров). Нововведением является то, что в информационном листе таких продуктов будет размещён чёрный квадрат, а их перечень будет постоянно обновляться, а также станет доступным в сети интернет.

Особая роль отводится так называемому управлению рисками (risk management plan (RMP)) [24]. Под этим понятием понимается совокупность деятельности и мероприятий в области фармаконадзора, нацеленных на выявление, предотвращение и уменьшение рисков, связанных с лекарственными препаратами. В основе лежит план управления рисками, содержащий характеристику потенциальных рисков, этапы осуществления фармаконадзора, оценку необходимости в дополнительных мероприятиях для уменьшения рисков [16].

Отразится ли новая директива на РФ? С одной стороны, да [18]. Директива предусматривает сбор информации, касающейся всех случаев неблагоприятных побочных реакций и неадекватного применения лекарственных препаратов во всех странах, где они зарегистрированы. Это будет касаться и российских пациентов. С другой стороны, система требований к регистрации и пострегистрационному наблюдению за ЛС (обозначенная в нескольких общих фразах), которая в настоящее время существует в РФ, может оказаться оторванной от Европейских норм. Скорее всего, это потребует принятия серьёзных мер по детализации и гармонизации требований к системе фармаконадзора. Хотя аналог единой базы данных для регистрации нежелательных реакций, а также центр экспертизы в Российской Федерации существуют, при этом нет механизма стимулирования спонтанных сообщений. Отсутствует чёткое обозначение роли РЦ МБЛС, хотя такие центры могли бы стать официальными представителями системы фармаконадзора в регионах. Они способны выполнять на местном уровне различные функции, в частности информационные, стимулирующие, осуществлять оперативную детекцию сигналов и мониторинг локального состояния фармаконадзора. Определённые несоответствия возникнут с существующим законодательством в плане предоставления периодических отчётов по безопасности лекарств — это будет касаться различий в сроках предоставления отчётов, а также необходимости предоставления отчётов держателями РУ генерических ЛС.

Достоверная информация, касающаяся соотношения риск/польза европейских ЛС, зарегистрированных на территории РФ, будет доступна на официальных европейских веб-ресурсах, что предоставляет возможность использовать её для дженериков, зарегистрированных на территории РФ.

Однако существующее законодательство не предусматривает механизма использования такой информации, что делает уязвимым вопрос безопасности воспроизведённых лекарственных средств, используемых на территории Российской Федерации.

Одним из факторов, усложняющих внедрение новой директивы, является необходимость привлечения большого количества дополнительных профессиональных и финансовых ресурсов. При этом большая часть бремени ляжет на держателей РУ. В данный момент эксперты не могут достоверно сказать, насколько сильно это отразится на представительстве европейских производителей на российском фармрынке. Не оставляет сомнений то, что в условиях тесного сотрудничества РФ и Евросоюза в ближайшем будущем потребуются существенные изменения и подготовка квалифицированных кадров в системе фармаконадзора на всех уровнях.

Основные выводы и рекомендации

Для терапевтических белков должна быть разработана оптимизированная система фармаконадзора с планированием НР или их управлением (управление рисками).

К сожалению, система мониторинга безопасности лекарственных препаратов в РФ остаётся вне международных процессов. Это не может не разочаровывать, особенно если учесть, что СССР в своё время занимал лидирующую позицию в данных процессах. Большое количество неясностей и противоречий в законодательстве, отсутствие системы администрирования и финансирования РЦ МБЛС сопровождается также отсутствием механизмов стимулирования медицинских работников к вовлечению их в общий процесс мониторинга. Однозначно решением данных вопросов необходимо заняться в ближайшее время, особенно с учётом того, что РФ в перспективе позиционирует себя как полноправного игрока на международном фармацевтическом рынке.

Обеспокоенность экспертов вызывает рост отечественных биоаналогов в практическом здравоохранении России. На фоне ясного понимания специалистами того, что биоаналог не является дженериком химического соединения, а зачастую представляет собой новый биологический препарат, РФ сталкивается с необычной проблемой. Информацию, касающуюся нежелательных реакций лекарственных средств, зарегистрированных в РФ, мы получаем от наших зарубежных коллег, применяющих эти же оригинальные препараты. Крайне слабая собственная система фармаконадзора не позволяет нам владеть собственной ситуацией.

Литература

1. www.drugdiscoverytoday.com
2. www.roszdravnadzor.ru
3. www.inahta.org
4. *Лепяхин В.К., Астахова А.В.* Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств: Руководство по фармаконадзору. М.: «Когито-центр». — 2004. — 200 с.
5. www.bio.org
6. *Giezen T.J., Mantel-Teeuwisse A.K., Leufkens H.G.* Pharmacovigilance of biopharmaceuticals: challenges remain. *Drug Saf.* 2009;32(10):811-7.
7. *Schellekens H.* Immunogenicity of therapeutic proteins: clinical implications and future prospects. *Clin Ther.* 2002;24(11):1720.
8. *Schellekens H.* Factors influencing the immunogenicity of therapeutic proteins. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20 Suppl 6:vi3-9.
9. *Колбин А.С., Харчев А.В.* Безопасность биопрепаратов и малых молекул. Существуют ли различия? // Педиатрическая фармакология. — 2013. — Т.10-№3.-С.17-25.
10. *Vial T, Descotes J.* Immunosuppressive drugs and cancer. *Toxicology.* 2003;185(3):229—40.
11. *Bongartz T, Sutton A.J, Sweeting M.J, et al.* Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA.* 2006;295(19):2275-85.
12. www.fda.gov
13. *Salliot C., Dougados M., Gossec L.* Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(1):25-32.
14. *Dixon W.G., Watson K., Lunt M., et al.* Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2368-76.
15. *Giezen T.J., Mantel-Teeuwisse A.K., Meyboom R.H., et al.* Mapping the safety profile of biologicals: a disproportionality analysis using the WHO adverse drug reaction database, VigiBase. *Drug Saf.* 2010;33(10):865—78.
16. *Ebbers H.C., Al-Temimi E., Moors E.H., et al.* Differences Between Post-Authorization Adverse Drug Reactions of Biopharmaceuticals and Small Molecules. *BioDrugs.* 2013;27(2):167-74.
17. www.who.int
18. *Колбин А.С., Бурбелло А.Т., Загородникова К.А.* Фармаконадзор в Российской Федерации и в объединённой Европе в свете новой директивы Евросоюза. Ждут ли нас изменения? // Ремедиум. — 2012.- №8 (186).- С.8-14.
19. *Бабаян Э.А.* Некоторые аспекты побочного действия лекарств «Побочное действие лекарств», М. — 1976. — вып. 6. — С. 7-10.
20. Федеральный закон о лекарственных средствах №86-ФЗ от 22.06.1998 г.
21. *Колбин А.С., Бурбелло А.Т., Загородникова К.А., Бабак С.В., Андреев Б.В., Иванова А.А.* Региональный центр мониторинга безопасности лекарственных средств по Санкт-Петербургу и Северо-Западному Федеральному округу — опыт работы. // Заместитель главного врача. — 2010. — 1 (44). -74-84.
22. *Aronson J.K.* Adverse drug reactions: history, terminology, classification, causality, frequency, preventability. *Stephens' Detection and evaluation of adverse drug reactions*, pp. 1—119. Wiley Ltd, New York (2011).
23. *Pichler W.J.* Adverse side-effects to biological agents. *Allergy.* 2006;61(8):912—20.
24. *Shankar G., Pendley C., Stein K.E.* A risk-based bioanalytical strategy for the assessment of antibody immune responses against biological drugs. *Nat Biotechnol.* 2007;25(5):555—61.