

Безопасность биологических препаратов. Сообщение 1. Вопросы терминологии и классификации

А. А. Солдатов, Ж. И. Авдеева, Ю. В. Олефир, В. А. Меркулов, В. П. Бондарев

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Поступила 29.01.2015. Принята к публикации 17.02.2016.

Применение лекарственных средств сопровождается развитием побочных реакций (ПР). Для объективного анализа причин и механизмов их развития, с целью разработки методов купирования и предупреждения ПР, необходимо использовать стандартные критерии для характеристики ПР. Обычно, описание ПР включает указание поврежденного органа или ткани и частоту развития ПР. Для характеристики ПР на низкомолекулярные химические препараты предложена А/В классификация и ее модификации, основанная на возможных механизмах развития ПР. Биологические препараты отличаются от химических препаратов по ряду параметров, в том числе и по механизму действия. Учитывая особенности биологических (биотехнологических) препаратов, было предложено несколько классификаций ПР, вызываемых данной группой препаратов. Наиболее популярной является предложенная W. J. Pichler классификация ПР биологических препаратов, основанная на участии иммунологических механизмов в развитии ПР. Данная классификация делит ПР биологических препаратов на 5 типов: тип α (реакции, обусловленные высоким уровнем цитокинов), тип β (реакции гиперчувствительности), тип γ (реакции, вызванные нарушением баланса факторов иммунитета), тип δ (развитие реакций перекрестной реактивности) и тип ε (реакции, обусловленные неиммунологическими механизмами). В качестве недостатков данной классификации следует указать то, что она распространяется не на все биологические препараты, а только на лекарственные препараты, включающие цитокины, гормоны и препараты моноклональных антител, и не учитывает ПР, развивающиеся без участия иммунных механизмов (например, повышение артериального давления при применении препаратов рекомбинантных эритропоэтинов).

Ключевые слова: побочные реакции на препараты; нежелательные явления на препараты; классификация побочных реакций; аллергические реакции на препараты; лекарственная аллергия; реакции гиперчувствительности на препараты; биологические препараты; биотехнологические препараты.

Библиографическое описание: Солдатов АА, Авдеева ЖИ, Олефир ЮВ, Меркулов ВА, Бондарев ВП. Безопасность биологических препаратов. Сообщение 1. Вопросы терминологии и классификации. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2016; 16 (1): 14–26.

До 1980-х годов биологические лекарственные средства были представлены в основном иммунобиологическими препаратами (препаратами, используемые для профилактики и диагностики) и единичными препаратами, применяемыми для терапии, такими как свиной или бычий инсулин. В 1980-х годах были разработаны методы генной инженерии, позволяющие получать белки с заданными свойствами, что явилось началом нового этапа производства биологических препаратов. С использованием новых биотехнологических методов было разработано большое количество разнообразных биологических препаратов (гормоны, цитокины, препараты моноклональных антител, факторы свертывания крови, аллергены и вакцины на основе технологии рекомбинантной ДНК и др.), которые широко и успешно применяются для диагностики, профилактики и лечения, в первую очередь, тяжелых хронических заболеваний (онкологические, аутоиммунные, наследственные, инфекционные и др.). Выход в практику новых препаратов привел и к появлению новых проблем, в первую очередь, связанных с безопасностью.

Разработка и производство современных лечебных биотехнологических лекарственных средств является относительно молодым направлением фарминдустрии, поэтому многие методологические проблемы данного направления еще до конца не разработаны, в том числе, и вопросы безопасности биологических (биотехнологических) препаратов. В работе представлен критический анализ вопросов, касающихся терминологии и классифи-

кации побочных реакций, вызываемых данными препаратами.

Биологические препараты

Единая общепризнанная классификация биологических препаратов отсутствует. В нормативных документах США и многих стран приводится просто перечисление основных биологических препаратов без разделения на подгруппы. Например, в основном документе США, регламентирующем оборот лекарственных средств (Public Health Services Act 42 U. S. C. § 262(i)), указано, что «биологическими препаратами являются вирусы, лечебные сыворотки, токсины, антитоксины, вакцины, кровь, ее компоненты или производные, аллергены, которые применяются для профилактики, лечения и диагностики заболеваний», а также аналогичные препараты. Под аналогичными препаратами следует понимать новые виды (типы) биологических препаратов, которые еще не разработаны, но могут быть разработаны в будущем [1]. В данном случае аналогичные не следует путать с биоаналоговыми (биоподобными) препаратами, которыми в Российской Федерации неудачно были названы препараты группы «biosimilars».

В законодательных документах стран ЕС, с учетом особенностей производства и изучения свойств отдельных групп препаратов, биологические препараты делятся на 3 группы: препараты на основе плазмы крови или компонентов плазмы, биологические (биотехнологические)

препараты и препараты передовой терапии (клеточной терапии и др.) [2].

После разработки первых генно-инженерных препаратов в течение 20 лет было зарегистрировано около 200 новых биотехнологических препаратов и еще значительно большее количество препаратов находится на разных стадиях разработки. Учитывая, что для получения данных препаратов используются единые подходы, биотехнологические препараты были выделены в отдельную группу. Среди биологических препаратов стали выделять две большие группы препаратов: первая группа (биологические) представлена препаратами, полученными с использованием традиционных методов производства иммунобиологических препаратов (вакцины, сыворотки, аллергены и др.); во вторую группу (биотехнологические) включены препараты, получаемые с использованием методов генной инженерии. При этом большинство препаратов второй группы разработаны для терапии, а не профилактики заболеваний, поэтому препараты данной группы еще называют биотерапевтическими белками.

Для оценки безопасности биотехнологических препаратов было предложено разделить их на 3 группы, в зависимости от их биологических свойств: гормоны, цитокины и препараты моноклональных антител (мАТ). Или аналогичное, но более подробное деление на группы: гормоны, цитокины, факторы роста гемопоэза, препараты мАТ, препараты на основе слитных или гибридных белков и др. [3].

Наиболее удачной явилась классификация на основе механизмов действия биотехнологических препаратов, предложенная В. Leader с соавт. [4]. Согласно данной классификации препараты можно разделить на 4 группы: препараты, обладающие ферментативной или регулирующей активностью; препараты с направленной (таргетной) активностью; вакцины и диагностические препараты. Кро-

ме того, в каждой группе препараты делятся на подгруппы (табл. 1).

Авторы приведенной таблицы указывают, что классификация разработана для препаратов, полученных с использованием генно-инженерных технологий, что вызывает ряд вопросов. Например, если VIII и IX факторы свертывания крови получают путем выделения из плазмы крови и с использованием технологии рекомбинантной ДНК, то это все равно разные препараты? Кроме того, практически все современные препараты, получаемые из природного сырья с использованием современных методов очистки (VIII и IX факторы свертывания крови, инсулин, аллергены, вакцины, высокомолекулярный гепарин и др.), обладают высоким качеством и полностью охарактеризованы с помощью современных методов анализа и международных стандартов, и, соответственно, непонятно почему они не могут быть включены в данную классификацию?

Разделение препаратов на биологические и биотехнологические было обусловлено, в первую очередь, различиями производственного процесса получения препаратов и регуляторных требований для данных групп препаратов.

Считается, что к биотехнологическим относятся препараты, получаемые с использованием генно-инженерных технологий. Однако биотехнология – это использование живых систем или живых организмов для производства или изменения свойств биологических продуктов (препаратов). В документе Комиссии по гармонизации технических требований (ICH, 1995) указано, что к биотехнологическим препаратам могут быть отнесены препараты «которые содержат хорошо охарактеризованные белки и полипептиды или их производные, или являются их компонентами, и которые получены из тканей или жидкостей организма, клеточных культур или с использованием технологии рекомбинантной ДНК» [5].

Таблица 1. Классификация биотехнологических препаратов, предложенная В. Leader с соавт. [4]

Группа препаратов	Подгруппа препаратов	Примеры препаратов
Группа I (препараты, обладающие ферментативной или регулирующей активностью)	Ia (препараты заместительной терапии при дефиците или нарушении нормального синтеза эндогенного белка)	Инсулин, VIII и IX факторы свертывания крови, гормон роста, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, эритропоэтин, антитромбин III, α -галактозидаза А, лактоза, ферменты поджелудочной железы, интерферон, иммуноглобулины и др.
	Ib (участвующие в каскаде реакций(активирующие))	Тканевой активатор плазминогена, протеин С, урокиназа, VIIa фактор свертывания крови и др.
	Ic (вызывающие эффекты, не характерные для эндогенных белков)	Токсин ботулина тип А и В, коллагеназа, гиалуронидаза, L-аспарагиназа, стрептокиназа и др.
Группа II (препараты с направленной (таргетной) активностью)	IIa (взаимодействующие с молекулами и лигандами «мишеней»)	Препараты мАТ специфичных CD20, CD52, EGFR, HER 2/Neu, антагонист рецептора ИЛ-1 и др.
	IIb (доставляющие действующие вещества к «мишеням»)	Ontak (доставляет дифтерийный токсин к клеткам, экспрессирующим ИЛ-2), Ibritumomab Tiuxetan (доставляет иттрий-90 к клеткам, экспрессирующим CD20) и др.
Группа III (вакцины)	IIIa (профилактические вакцины)	Рекомбинантная вакцина против гепатита В
	IIIb (вакцины для лечения аутоиммунных заболеваний)	Антирезус D иммуноглобулин
	IIIc (вакцины для лечения рака)	Вакцина против неходжкинской лимфомы на основе антигенов, полученных от трансгенных растений (<i>Nicotiana benthamiana</i>)
Группа IV (диагностические препараты)		Соматотропин-релизинг-гормон, тиреотропин-релизинг-гормон, Myoscint (мАТ, содержащие индий-111; связывающие сердечный миозин) и др.



Рис. 1. Классификация препаратов в зависимости от нормативных требований, на основании которых препарат разработан и зарегистрирован.

Развитие биотехнологии получения лекарственных препаратов привело к изменению взаимосвязи между традиционными биологическими и биотехнологическими препаратами. На основании технологии рекомбинантной ДНК были разработаны методы получения препаратов, которые традиционно считались биологическими (препараты рекомбинантных факторов свертывания крови, аллергенов, вакцин на основе рекомбинантных антигенов и др.). Параллельно были разработаны биотехнологические методы выделения, очистки и стандартизации действующего вещества биологических препаратов из природного сырья.

Данные примеры свидетельствуют о стирании границ между биологическими и биотехнологическими препаратами. При этом оценка показателей качества и доклинические исследования многих препаратов (например, факторы свертывания крови, интерфероны, аллергены и др.) проводятся на основании разных нормативных требований для препаратов, полученных на основании природного сырья, и для рекомбинантных. В то же время изучение в клинических условиях безопасности и эффективности препаратов, полученных разными способами, проводится на основании единых нормативных требований.

Анализируя представленные классификации можно сделать заключение, что различия между биологическими и биотехнологическими препаратами в настоящее время практически стерты и не оказывают принципиальное влияние на основные свойства препаратов и данные две группы препаратов составляют одну большую группу биологических/биотехнологических препаратов. Основными признаками данной группы является использование методов биотехнологии (или содержащие этапы производства на основе данных методов) для их производства, а механизм действия данных препаратов основан на направленном (таргетном) биологическом действии.

Для регистрации препарата и его клинического применения необходима классификация, в которой отражена информация об особенностях разработки, оценки качества, доклиническому и клиническому изучению биологического препарата.

Учитывая, что информация о нормативных требованиях, на основании которых зарегистрирован препарат, позволяет оценить объем и характер его исследований, по данному критерию биологические препараты делятся на две группы: оригинальные (зарегистрированные на основании полного объема исследований) и препараты, зарегистрированные на основании сокращенных программ исследований (биоподобные, орфанные и «non-innovators») (рис. 1).

Для оригинальных, орфанных и биоподобных препаратов подготовлены нормативные требования разработки и изучения, которые позволяют гарантировать безопасность и эффективность клинического применения данных групп препаратов.

В плане безопасности особое беспокойство вызывают препараты, которые эксперты ВОЗ предложила называть «non-innovators». Принципы доказательства биоподобия («biosimilarity») в настоящем виде были окончательно одобрены ВОЗ только в 2009 году. До этого времени в ряде стран, в том числе и в Российской Федерации, биологические препараты, разрабатываемые как «вариант» оригинального препарата, регистрировались на основании требований, предъявляемых для изучения и регистрации «дженериков» или оригинальных препаратов. В некоторых странах (Индия, Китай, отдельные страны Латинской Америки и Азии), в первую очередь, в связи с неразвитой экономикой и низким уровнем регуляторных требований и фармаконадзора, данная практика сознательно продолжается и в настоящее время. Для решения данной проблемы ВОЗ и другие организации предлагают определить срок, в течение которого производитель представит доказательства соответствия препаратов «non-innovators» требованиям, предъявляемым для регистрации биоподобных («biosimilars») или оригинальных препаратов [6].

Побочные реакции

Стандартный подход для оценки эффективности и безопасности препаратов возможен только при использовании единых критериев для характеристики изучаемых явле-

ний. При оценке безопасности лекарственных препаратов вопросы классификации имеют особую важность, так как на основе классификации проводится не только анализ причин и механизмов развития побочных реакций (ПР), но и строится тактика их лечения, профилактики и разрабатываются мероприятия по их устранению (разработка модификации препаратов или разработка схем лечения, которые снижают развитие ПР). Например, если реакция на введение классифицирована как аллергическая реакция, то в данном случае необходимо срочно отказаться от дальнейшего применения препарата, так как возможно развитие самых тяжелых исходов. А в случае, если реакция на введение обусловлена не аллергическими механизмами (например, выбросом цитокинов), то достаточно только изменить скорость введения препарата.

При этом научно организованный контроль и анализ причин и механизмов развития побочных реакций являются движущими факторами совершенствования лекарственных препаратов. Так в связи с тем, что была установлена токсичность диэтиленгликоля, применяемого в качестве растворителя для сульфаниламида, в 1937 г. в США был принят закон, согласно которому требуется оценка безопасности лекарственных препаратов, прежде чем они поступят на рынок [7]. Анализ побочного действия талидомида лег в основу разработки нормативных принципов изучения безопасности (токсичности) на доклиническом этапе [8]. В 1980 году был зарегистрирован препарат беноксапрофен для лечения ревматоидного артрита. Однако его применение приводило к повреждению печени, в первую очередь, среди пожилых людей, что послужило толчком для обоснования и разработки требований для проведения клинических исследований в отдельных популяциях больных, в первую очередь, возрастных [9]. В конце 1990 годов было установлено, что терфенадин и астемизол вызывают удлинение интервала QT на ЭКГ, что послужило основанием для разработки требований обязательного тестирования влияния нового препарата на динамику показателей ЭКГ [10]. После развития побочных реакций у здоровых лиц при изучении безопасности препарата TN1412, в Великобритании было утверждено обязательное требование экспертизы препаратов (МАт) специалистами в области иммунологии.

Научное направление, которое занимается разработкой методов контроля и анализа побочных реакций, а также мероприятий для снижения риска ПР, появилось недавно (в конце 1960-х годов). Токсические эффекты, вызываемые лекарственными препаратами, получили название побочные реакции или нежелательные явления (Adverse Drug Events (ADEs) – неблагоприятные события, вызванные препаратами). ВОЗ определяет побочные реакции препарата как любой вредный, непреднамеренный и нежелательный эффект, который развивается в ответ на применение препарата в дозах, предназначенных для профилактики, диагностики и лечения [11]. Для характеристики частоты развития ПР, существует градация кратная 10%, на основании которой ПР делятся на встречающиеся: очень часто, часто, нечасто, редко и очень редко:

- Очень часто — >10%
- Часто — 1–10%
- Нечасто — 0,1–10%
- Редко — 0,01–0,1%
- Очень редко — <0,01%

Для клинической характеристики ПР используется классификация повреждения органов (System organ classification (SOC)), согласно которой указываются органы и ткани, которые были повреждены препаратом (например, нарушения зрения, эндокринные нарушения, инфекции и инвазии, нарушения системы иммунитета и т.п.) [12].

Данные два критерия позволяют оценить любые побочные реакции с использованием единой терминологии, разработанной для Медицинского словаря нежелательных реакций (MedDRA), в которой учитывается частота развития ПР, а сами реакции сгруппированы с учетом основных анатомических и физиологических особенностей организма. Несмотря на это, данный подход не учитывает ряд факторов, среди которых следует отметить причины и механизмы развития ПР, которые могут быть обусловлены свойствами препарата или связаны с особенностью организма пациента, фармакологическими свойствами препарата, дозой, схемой приема, и др. Это не всегда позволяет объективно охарактеризовать ПР. Например, при развитии немедленной аллергической реакции на препарат, данная ПР должна быть квалифицирована как реакция на введение. В то же время, если в основе ее развития лежит аллергическая реакция, то она должна быть отнесена к нарушениям системы иммунитета, а если клинически реакция проявляется аллергическими кожными симптомами, то ПР уже можно квалифицировать как повреждение кожи и т.д.

Для того, чтобы расширить клиническую характеристику развития ПР, R. E. Ferner и T. F. Butt модифицировали классификацию SOC и предложили указывать не только орган, но и клинические синдромы побочных реакций. Например, токсическое поражение ЦНС (острое токсическое нарушение или расстройство), респираторные нарушения (астма, легочный фиброз), сердечно-сосудистые нарушения (тахикардия, трепетание-мерцание), гемопоэтическая токсичность (аплазия, агранулоцитоз, апластическая анемия) и др. [13].

Учитывая данные недостатки M. D. Rawlins и J. W. Thompson [14] в 1977 году предложили классификацию, основанную на фармакологических свойствах препарата. Согласно данной классификации все побочные реакции можно разделить на два типа А и В (рис. 2). К побочным реакциям типа А относятся предсказуемые (или предполагаемые) реакции, обусловленные фармакологическими свойствами препарата. Реакции типа А могут развиваться и при введении препаратов здоровым лицам. К данному типу реакций относятся побочные реакции, вызванные токсичностью, связанной с дозой (дозотоксичность), токсичностью при передозировке, вторичными побочными эффектами и реакциями, обусловленными взаимодействием лекарственных препаратов. В качестве примера можно привести развитие кровотечений в ответ на применение антикоагулянтов. При этом тип А побочных реакций составляет 80–90% от всех побочных реакций, вызываемых указанными лекарственными препаратами [14].

Если развитие реакций типа А связано с предсказуемыми или предполагаемыми ПР, то к ПР типа В относятся непредсказуемые (и даже неожиданные) реакции, например реакции, механизмы развития которых связаны с развитием гиперчувствительности (иммунологические реакции) в ответ на препарат и неспецифическими реакциями, такими как псевдо-аллергические (анафилактикоидные) реакции и идиосинкразия. Развитие реакций данного типа

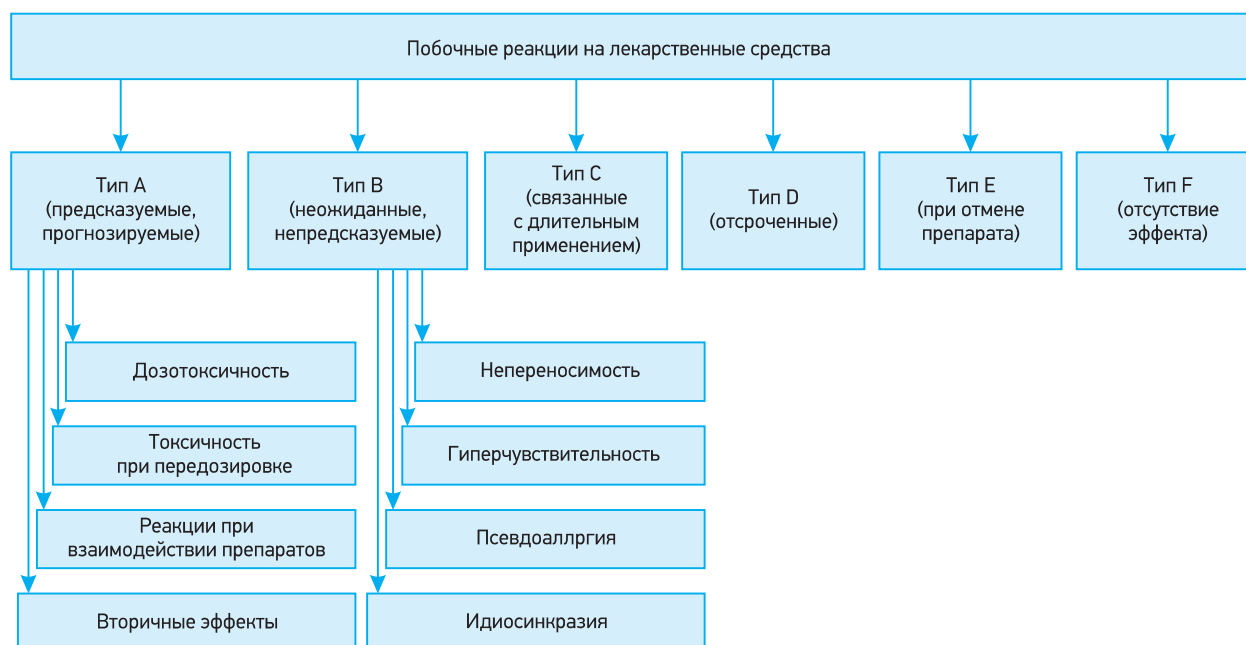


Рис. 2. Модифицированная классификация побочных реакций М. D. Rawlins и J. W. Thompson [14].

не всегда связано с высокой дозой, реакции могут развиваться в ответ на введение малых доз препарата. Данный тип ПР составляет около 10–20% от всех ПР на лекарственные препараты. Клиническая картина ПР данного типа определяется специфической активностью препарата.

Развитие реакций гиперчувствительности (тип В) может произойти по одному из 4 типов аллергических реакций, согласно классификации Джейла и Кумбса. Кроме специфических реакций гиперчувствительности, развитие ПР типа В может быть вызвано неспецифическими механизмами, такими как нарушение действия ферментов, неспецифической дегрануляцией тучных клеток или дисбаланса цитокинов. Развитие ПР данного типа может привести к развитию тахифилаксии (резкое снижение ответа организма на препарат), что сопровождается снижением эффективности лекарственного препарата. Указанные выше реакции могут сопровождаться развитием не только легких, но и системных реакций, даже угрожающих жизни состояний. К идиосинкразическим относятся, как правило, неиммунные реакции, которые являются непредсказуемыми (неожиданными, аномальными) и не связаны со специфической активностью действующего вещества препарата.

Первоначально данная классификация включала два типа реакций, а позже была дополнена С, D, Е и F типами. При этом авторы отмечают, что эти дополнительные типы встречаются очень редко. Развитие ПР типа С обусловлено длительным применением токсичных препаратов в высоких дозах (например, реакции гепатотоксичности при применении парацетамола). Реакции типа D относятся к отсроченным (например, развитие карциномы мочевого пузыря при применении циклофосфида). Реакции типа Е развиваются в ответ на прекращение приема препарата (например, появление судорог после прекращения приема фенитоина). К реакциям типа F относятся случаи, когда лекарственный препарат не вызывает эффекта.

Несмотря на то, что данная классификация среди всех известных, позволяет наиболее полно охарактеризовать особенности развития ПР, но и в ней не учтена роль в раз-

витии ПР таких факторов как доза, схема введения препарата и индивидуальные особенности пациентов.

Классификации ПР на биологические препараты

Некоторые авторы используют классификацию М. D. Rawlins и J. W. Thompson для характеристики ПР при применении биологических (биотехнологических) препаратов. В то же время ряд авторов отмечает, что данная классификация не может быть использована при изучении ПР биологических препаратов, что обусловлено принципиальными различиями между биологическими и химическими препаратами (табл. 2). Среди основных различий следует отметить, что специфическая активность биологических (биотехнологических) препаратов основана на взаимодействии со специфическими рецепторами (лигандами), в том числе и с теми, которые относятся к системе иммунитета. Кроме того, направленное взаимодействие биологического препарата с рецепторами (лигандами) системы иммунитета может повлиять на функционирование определенных звеньев системы иммунитета, что в конечном итоге может привести к развитию ПР.

Принципиальные различия между биологическими и химическими препаратами отражаются на частоте и характере ПР, что было продемонстрировано Н. С. Ebberts с соавт. [15]. В работе указанных авторов представлен сравнительный анализ ПР на химические и биологические препараты, применяемые для лечения опухолевых заболеваний, из терапевтических групп «Противоопухолевые препараты» и «Иммуномодуляторы». В количественном отношении при применении биологических и химических препаратов выявлен практически одинаковый уровень ПР. В ходе исследования было зарегистрировано 747 побочных реакций, из них 361 на биологические и 386 на химические препараты. Однако установлены существенные различия клинических проявлений ПР. Применение биологических иммуносупрессантов значительно чаще приводило к развитию новообразований (в 20% случаев) и инфекционных процессов (22%), относительно химических

иммуносупрессантов (2 и 9% соответственно). Кроме того, применение биологических иммуносупрессантов значительно чаще сопровождалось развитием нарушений функции почек и мочевыводящей системы (в 7% случаев), крови и лимфатической системы (10%) и сосудистой системы (6%), относительно применения химических препаратов (0, 3 и 1% соответственно). При этом авторы исследования установили, что чем меньше срок после лицензирования препарата (т.е. более короткий срок обращения препарата на рынке), тем чаще его применение сопровождается развитием ПР.

Данное исследование еще раз подтвердило, что основные различия между ПР на биологические и химические препараты связаны в первую очередь с характером и частотой клинических проявлений. Следует отметить, что различия в характере ПР наблюдаются не только между биологическими и химическими препаратами, но и между самими биологическими препаратами разного поколения. Например, с начала и до середины XX века основными препаратами для лечения инфекционных заболеваний были сыворотки, получаемые от лошадей или кроликов. Так как методы очистки чужеродных белков были несовершенны, препараты содержали в большом количестве балластные вещества. Таким образом, биологические препараты в тот период содержали весь набор факторов, который необходим для развития иммунной реакции на введение чужеродных белков. Однако других препаратов для лечения инфекционных заболеваний (до появления антибиотиков) в то время не было, поэтому именно гетерологичные сыворотки были наиболее эффективными препаратами. Широкое применение гетерологичных сывороток в клинической практике привело к появлению нового заболевания «сывороточная болезнь», в результате развития так называемой иммуногенности.

В течение длительного времени у исследователей сохранялась надежда, что разработка методов получения препаратов на основе полностью человеческих белков приведет к решению проблемы «нежелательной иммуногенности» биологических препаратов. Однако когда были получены первые препараты на основе полностью человеческого белка, они, тем не менее, сохраняли способность вызывать выработку антител.

Развитие реакции гиперчувствительности на химические препараты (гаптены) возможно при их связывании с белками организма и развитием реакции гиперчувствительности на комплекс препарата с белком организма. Од-

нако развитие ПР на биологические препараты может происходить и не по классическому пути выработки антител к препарату. Например, причиной ПР на биологические препараты может быть их непосредственное взаимодействие с рецепторами иммунокомпетентных клеток, с цитокинами или лигандами, передающими ко-стимулирующие сигналы при развитии иммунного ответа и др. [16].

Учитывая различия между биологическими и химическими препаратами, были попытки разработать классификацию ПР биологических препаратов. Наиболее популярной оказалась классификация, предложенная W. J. Pichler [3] (рис. 3). Классификация разработана для ПР на биотехнологические препараты, которые по мнению автора делятся на 3 группы — препараты мАт, цитокинов и гормонов. В основу классификации положены не клинические проявления ПР, а механизмы их развития.

Согласно классификации W. J. Pichler ПР делятся на 5 типов в зависимости от механизма развития, каждый тип обозначается прописной буквой греческого алфавита, вместо заглавных латинских, используемых в аналогичной классификации А/В типов препаратов (рис. 2 и 3). Первые два типа данной классификации соответствуют типам А и В. Развитие ПР типа α (так же как и для типа А) зависит от специфической (фармакологической) активности препаратов (в первую очередь, цитокинов или свойствами биологических препаратов, повышающих уровень цитокинов) и, соответственно, развитие данных ПР связано с высокими дозами препарата. В норме, цитокины, вырабатываются местно и их эффекты реализуются локально (местно), поэтому системный уровень цитокинов не высок. Некоторые цитокины, такие как ФНО и ИЛ-5, в норме обладают системной активностью, и их количество значительно увеличивается при выраженном иммунном ответе.

Препараты цитокинов вводятся с целью повышения их в области (месте) локализации патологического процесса. Чтобы повысить концентрацию цитокинов в зоне патологического процесса, необходимо введение препарата цитокинов в высоких дозах. Системное увеличение уровня цитокинов может спровоцировать развитие ПР, которые обычно сопровождаются развитием таких симптомов, как лихорадка, миалгия, головная боль и др.

К развитию ПР типа α (цитокин-обусловленных) могут привести не только препараты цитокинов, но и другие препараты. Например, введение препарата Муномаб (мАТ, специфичные CD3) сопровождается массивным вы-

Таблица 2. Различия между лекарственными препаратами химической и биологической природы

Показатель	Химические препараты	Биологические препараты
Молекулярная масса	Низкая (менее 1 кДа)	Высокая (более 1 кДа)
Происхождение	Вещества химического синтеза (ксенобиотики)	Вещества биологической природы, в большинстве, аналогичны белкам организма человека (продукты генной инженерии)
Стабильность	Стабильны	Термочувствительны
Химическая структура	Хорошо охарактеризованная, гомогенная	Гетерогенная композиция
Метаболизм	Метаболизм с образованием активных и неактивных продуктов	Катаболизм как эндогенных белков
Роль цитохрома Р450 в метаболизме	Участвует	Не участвует
Путь введения	Преобладает оральный	Как правило, парентеральный
Зависимость «доза-эффект»	Обычно линейная зависимость	Обычно дискретная зависимость
Механизм действия	Фармакологический	Биологический

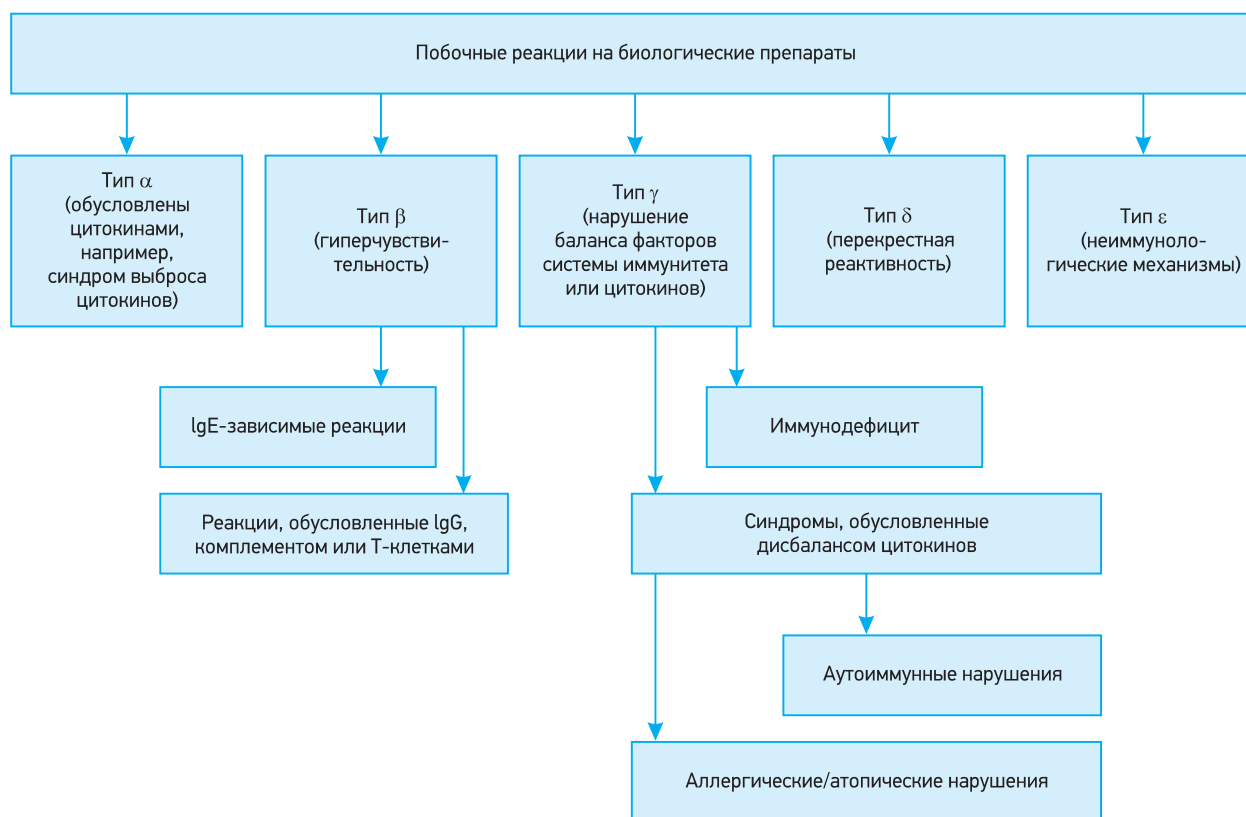


Рис. 3. Классификация побочных реакций на биологические препараты, предложенная W. J. Pichler [3].

бросом медиаторов в результате активации Т-клеток. Это приводит к развитию клинической картины синдрома высвобождения цитокинов (гриппоподобный синдром, боль в суставах, отек, энцефалопатия, асептический менингит, лихорадка, желудочно-кишечные нарушения (рвота, диарея) и др.).

Реакции типа β (соответствуют реакциям типа В) сопровождаются развитием реакций гиперчувствительности, в результате появления антител к белковой молекуле препарата. IgE-обусловленные реакции могут вызвать местные реакции на введение и системные реакции, такие как крапивница или анафилаксия. Обычно развиваются легкие реакции на введение, но могут быть и тяжелые. Применение первых препаратов инсулинов в начале XX века сопровождалось развитием системных реакций со смертельным исходом.

Кроме IgE-опосредованных реакций, введение биологических препаратов может сопровождаться развитием реакций немедленного типа, обусловленных IgG антителами. Механизм развития данных реакций до конца не изучен. Предполагается, что они могут развиваться в результате активации IgG клеток через Fc-рецептор или в результате активации системы комплемента.

Аллергические реакции клеточного (замедленного) типа на биологические препараты развиваются редко, в отличие от химических препаратов, которые могут привести к развитию клеточно-опосредованных экзантем или гепатитов [17]. Но Т-зависимые клеточные механизмы могут принимать участие в развитии антитело-зависимых реакций на биологический препарат.

Реакции типа γ развиваются в результате нарушения баланса между отдельными звеньями системы иммунитета или цитокинов. Развитие ПР обусловлено повышением

или снижением активности конкретного звена иммунитета или цитокина. Применение препаратов, направленно действующих против определенных звеньев системы иммунитета, сопровождается развитием иммунодефицита. Например, блокирование ФНО препаратами мАТ против ФНО, применяемых при лечении ревматоидных заболеваний, снижает стимуляцию фагоцитоза на инфекционные агенты, и может привести к развитию оппортунистических инфекций (туберкулеза или листериоза). Развитие ПР по данному механизму зависит от особенностей препарата.

Развитие ПР по механизму перекрестной реактивности (тип δ) происходит в двух случаях, если одни и те же мишени (рецепторы или лиганды) для препаратов мАТ представлены на различных клетках или если антитела реагируют с различными мишенями (рецепторами или лигандами). В первую очередь это касается опухолевых заболеваний. Например, рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) представлен на клетках карциномы. В то же время EGFR экспрессируется на здоровых клетках эпидермиса и придатков. Применение препаратов для лечения карциномы на основе мАТ против EGFR (например, цетуксимаб) может сопровождаться развитием кожных нарушений из-за перекрестного взаимодействия лекарственного препарата с EGFR, экспрессированными на клетках кожи [18].

Механизм развития неиммунологических ПР (тип ε) обусловлен тем, что клетки и соответствующие молекулы системы иммунитета могут быть вовлечены не только в иммунные процессы. Например, лиганды CD40–CD40L, участвующих в передаче ко-стимулирующих сигналов (для переключения синтеза изотипов иммуноглобулинов), представлены не только на клетках системы иммунитета, но и тромбоцитах. Поэтому применение препаратов мАТ

против данных молекул (CD40 или CD40L) может привести к развитию тромбоза [19]. При сердечной недостаточности в организме больного определяется высокий уровень ФНО, применение препаратов — блокаторов ФНО может инициировать обострение сердечной недостаточности [20].

Некоторые цитокины вовлечены не только в иммунологические процессы, но и влияют на работу других систем организма. В частности, применение препаратов интерферона- α может привести к развитию ПР в виде психоневрологических симптомов (спутанность сознания, депрессия) и ретинопатий [20, 21].

После публикации классификации W. J. Pichler, многие исследователи пытались ее усовершенствовать. Поэтому можно встретить несколько модификаций данной классификации (например, в таблице 3 представлена модификация классификации K. Sherer с соавт.) [22].

В последние годы был разработан ряд классификаций ПР биологических препаратов, которые менее цитируемы, чем классификация W. J. Pichler. В частности, J. B. Clarke [23] предложил классификацию ПР биологических препаратов («Biological Adverse Events» (BAE)), на основе механистического подхода. При этом ПР делятся на две группы: реакции, обусловленные фармакологическим действием препарата и обусловленные нефармакологическими свойствами препарата (табл. 4).

Среди обусловленных фармакологическим действием препарата ПР выделены две подгруппы — ожидаемые и неожиданные реакции. А среди обусловленных нефармакологическим действием препарата ПР на биологические препараты выделяют реакции, опосредованные иммунными и не иммунными механизмами развития.

Примеры фармакологически опосредованной токсичности включают инфекции, ингибирование васкуляризации, кардиотоксичность и массивный выход цитокинов. Нефармакологические иммунные реакции включают все реакции гиперчувствительности и аутоиммунные состояния, а не иммунные реакции вызываются Fc-опосредованными реакциями острой фазы воспаления.

Преимущество данного подхода заключается в простоте применения, но в то же время классификация не учитывает и другие очень важные для развития ПР на биологические препараты факторы, такие как иммуногенность препарата, тип иммунного ответа и другие.

Учитывая это, были попытки предложить другие критерии классификации ПР. Так, J. K. Aronson и R. E. Ferner [24] предложили классификацию Dose–Time–Susceptibility (DoTS) (Доза–Время–Предрасположенность). В классификации кроме дозы и периода развития реакции учитывается такой критерий как «Предрасположенность». Последний включает такие факторы, как генетическая предрасположенность, возраст, пол, физиологическое состояние (например, беременность), особенности патогенеза и экзогенные факторы. Данный подход является оптимальным для оценки ПР на вакцины. Хотя классификация и позволяет комплексно охарактеризовать развитие ПР, однако она не нашла широкого практического и научного применения.

Среди предложенных классификаций ПР, вызываемых лекарственными препаратами, отсутствуют подходы для характеристики ПР у детей. Как справедливо отмечает E. Napoleone [25], в большинстве отчетов клинических исследований в детской популяции преобладает информация об эффективности даже среди препаратов, разработанных только для лечения детей (например, для лечения

Таблица 3. Классификация побочных реакций на биологические препараты (Sherer K. с соавт.) [22]

Тип ПР	Механизм действия	Тип реакции	Вызываемые эффекты	Клинические проявления
Альфа (α)	Иммуностимуляция	Инфузионные реакции Реакции на инъекции	Высвобождение цитокинов и (или) активация системы комплемента	Синдром высвобождения цитокинов, гриппоподобный синдром Эритема, одышка, гипотония Боль в суставах, системные реакции
Бета (β)	Иммуногенность	I тип II, III типы IV тип	IgE IgG, IgM Т-клетки	Анафилаксия, сыпь, крапивница Сывороточная болезнь, артралгия Цитотоксичность, экзантемная сыпь Аутоиммунные реакции
Гамма (γ)	Иммунные отклонения	Иммуносупрессия Дисбаланс звеньев иммунитета	Блокада рецепторов (лигандов) Эффекты, обусловленные Th1, Th2, Treg	Инфекции Опухоли Вирус-ассоциированные опухоли Аутоиммунные реакции Индукция гиперчувствительности Обострение заболевания
Дельта (δ)	Перекрестная реактивность	Иммунный ответ на антигены, которые не являются мишенью для препарата	Перекрестно-реагирующие антитела, Т-клетки	Экзантемная сыпь, кожные проявления токсичности Аутоиммунные реакции
Эпсилон (ϵ)	Неиммунные реакции	Ингибция цитохрома P450 Анафилактоидные (псевдо-аллергические) реакции	Высвобождение цитокинов	Сердечно-сосудистые нарушения, артериальные и венозные тромбозы Ксеродерма

генетических заболеваний). При этом следует отметить, что при анализе побочных реакций у 1419 детей В. Ноген с соавт. установили, что 45% детей получали препараты, которые не были одобрены для применения у детей [26].

Дополнительные подтипы аллергических реакций

Кроме классификаций ПР биологических препаратов, группой под руководством W. J. Pichler были разработаны дополнительные подтипы ПР к классической классификации аллергических реакций [27].

IV тип повреждения тканей при аллергических реакциях (классификация Джейл и Кумбса) развивается при появлении сенсибилизированных Т-клеток, при этом в развитии воспаления участвуют различные эффекторных клетки (эозинофилы, моноциты или нейтрофилы). Учитывая вклад отдельных эффекторных клеток в развитие лекарственной аллергической реакции замедленного типа, W. J. Pichler с соавторами разделили аллергические реакции IV типа на 4 подтипа (рис. 4). С учетом того, какие клетки доминируют в механизме развития аллергического воспаления, авторы выделяют следующие подтипы реакций IV типа: подтип А (IVa) (обусловленные реакцией моноцитов), подтип В (IVb) (эозинофилов), подтип С (IVc) (клетками фенотипа CD4⁺ или CD8⁺) и подтип D (IVd) (нейтрофилов) [27].

Реакции IVa типа развиваются при активации Th1 пути иммунного ответа, который включает и активацию макрофагов. Это сопровождается увеличением продукции ИНФ- γ и синтезом комплементсвязывающих антител (IgG1 и IgG3), что является ко-стимулирующим сигналом для продукции провоспалительных цитокинов (ФНО, ИЛ-12) и развитием CD8⁺ Т-клеточного ответа. Клиническим проявлением данного типа реакций является развитие лекарственного контактного дерматита.

Развитие IVb типа реакции происходит при непосредственном участии Th2 клеток. Активация Th2 клеток сопровождается продукцией противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-5), которые запускают продукцию IgE и IgG4 В-клетками. При этом цитокины подавляют активность макрофагов, но активируют тучные клетки и эозинофилы. Высокий уровень ИЛ-5 запускает развитие эозинофильного воспаления, которое проявляется макулопулезной сыпью, ринитом, бронхиальной астмой.

При аллергических реакциях IVc типа в качестве эффекторных клеток выступают Т-клетки, которые эмигрируют в ткани, вызывая их повреждение. Гибель клеток (гепатоцитов и кератоцитов) происходит за счет секреции перфорина, гранзима В, гранулолизина и активации механизмов апоптоза (через FasL лиганд). Данный тип реакции может доминировать при развитии буллезных повреждений кожи, гепатите и нефрите [28].

Если три указанных выше подтипа обсуждались в течение продолжительного периода времени, то IVd тип впервые был описан M. Britschgi с соавторами недавно [29]. Авторы считают, что Т-клетки могут координировать развитие асептического нейтрофильного воспаления. При этом Т-клетки продуцируют гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), фактор хемотаксиса и активации нейтрофилов (CXCL-8). Данный тип реакций наблюдается при развитии болезни Бехчета и псориаза.

Основной проблемой практического применения классификации с идентификацией аллергических реакций IV типа и четырех ее подтипов является отсутствие четких клинических критериев, характеризующих данные подтипы, и диагностических маркеров, на основании которых можно установить к какому подтипу относится ПР.

Следующее дополнение к классификации аллергических реакций связано с механизмами развития иммунного ответа на низкомолекулярные соединения. Согласно классическим представлениям о развитии аллергических реакций, низкомолекулярные химические соединения самостоятельно не могут вызвать иммунный ответ. Однако указанные вещества, получившие название гаптена, соединяясь с белками организма и образуя комплекс, могут запустить развитие иммунного ответа. Данные вещества были названы гаптенем. Исследования механизмов развития иммунной реакции на гаптены показали, что возможны три варианта данного процесса. В первом случае, гаптен (действующее вещество лекарственного препарата) связывается с растворенными эндогенными белками или белками, фиксированными на поверхности клеток, и образует комплекс белок-гаптен. Комплекс взаимодействует с иммунокомпетентными клетками (ИКК) и непосредственно взаимодействует с антигенами главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) на антиген-презентирующих

Таблица 4. Классификация побочных реакций на биологические препараты (BAE) J. B. Clarke [23]

Реакции, обусловленные фармакологическим действием препарата			
Ожидаемые реакции		Неожидаемые реакции	
Тип реакций	Вещество (молекула, рецептор и др.) опосредующее развитие ПР	Тип реакций	Вещество (молекула, рецептор и др.), опосредующее развитие ПР
Подавление процесса заживления	VEGF	Синдром высвобождения цитокинов	Массивная активации Т-клеток
Гипогликемия	Инсулин	Кардиотоксичность	HER2, экспресси-рованный на миоцитах
Инфекции	Иммуносупрессия	Тромбоз	VEGF
Реакции, обусловленные нефармакологическим действием препарата			
ПР в результате развития иммунного ответа		ПР, не связанные с иммунным ответом	
Тип реакций	Вещество (молекула, рецептор и др.) опосредующее развитие ПР	Тип реакций	Вещество (молекула, рецептор и др.), опосредующее развитие ПР)
Повышенная чувствительность	Неаутологичный эпитоп (антиген)	Синдром лизиса опухоли	Антигены (например, CD20, HER2 и др.), ассоциированные с опухолью
Аутоиммунные реакции	Неаутологичный эпитоп (антиген)	Воспаление	Белки острой фазы

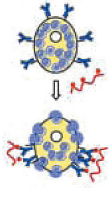
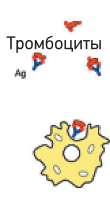
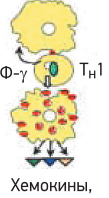
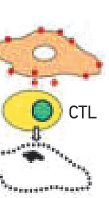
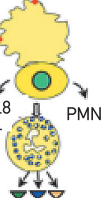
	Тип I	Тип II	Тип III	Тип IV			
				Тип IVa	Тип IVb	Тип IVc	Тип IVd
Активные молекулы или клетки	IgE	IgG	IgG	ИНФ-γ, ФНОβ (цитокины Th1 пути)	ИЛ-5, ИЛ-4, ИЛ-13 (цитокины Th2 пути)	Гранзим В, перфорин (CTL)	CXCL-8, ИЛ-17, ГМ-КСФ, (Т-клетки)
Антиген	Растворимый антиген	Антиген, ассоциированный с клеткой или матриксом	Растворимый антиген	Антиген представляется АПК или происходит прямая стимуляция Т-клеток		Антигены, ассоциированы с клеткой или происходит прямая стимуляция Т-клеток	Растворимый антиген представляется АПК или происходит прямая стимуляция Т-клеток
Эффекторы	Активированные тучные клеток	FcR+ — клетки (фагоциты, NK-клетки)	FcR+ — клетки, комплемент	Активированные макрофаги	Эозинофилы	Т-клетки	Нейтрофилы
							
Примеры реакций гиперчувствительности	Аллергический ринит, астма, анафилаксия	Аллергия на препараты (например, на пенициллин)	Сывороточная болезнь, реакция Артюса	Туберкулиновая реакция, контактный дерматит	Аллергические астма или ринит, макулопапулезная сыпь с эозинофилией	Контактный или буллезный дерматит, макулопапулезная сыпь, гепатит	AGEP, болезнь Бехчета

Рис. 4. Классификация повреждения тканей при аллергических реакциях Джейл и Кумбса, модифицированная W. J. Pichler с соавт. [27].

клетках, что сопровождается развитием иммунного ответа (например, иммунный ответ на пенициллин).

При втором варианте, препарат не может вступить в контакт с ИКК. Однако в процессе его метаболизма и изменения структуры молекулы, он может приобрести свойства гаптена, и дальше происходит развитие иммунного ответа, как и в первом варианте. Данные препараты получили название прогаптены (например, сульфаметоксазол (SMX)), который в процессе метаболизма переходит в активную форму SMX-NO (за счет цитохром P450-зависимого метаболизма в печени).

Изучение механизмов взаимодействия лекарственных средств с системой иммунитета позволило W. J. Pichler с соавт. [30] предположить, что препарат может взаимодействовать непосредственно с рецепторами Т-клеток, в том числе и рецепторами, которые улавливают сигналы «опасности» (Toll-рецепторы), т.е. с рецепторами, участвующими в реализации механизмов системы врожденного иммунитета. В данном случае препарат нековалентно связывается с Т-клеточным рецептором, что сопровождается развитием иммунной реакции с участием ГКГ. При этом не развивается сенсибилизация, но происходит прямая стимуляция клеток памяти и эффекторных Т-клеток, аналогично, как и при взаимодействии с суперантигеном. Было продемонстрировано развитие иммунного ответа *in vitro* на некоторые антибиотики. Данная теория получила название р-і концепции.

Разделение препаратов на группы, в зависимости от варианта запуска иммунного ответа, в настоящее время продемонстрировано только в исследованиях *in vitro*, поэтому для практического использования данного подхода необходимы дальнейшие исследования.

Клинические проявления ПР на лекарственные препараты могут быть разной степени тяжести. Американским институтом рака предложена классификация интенсивности побочных реакций на лекарственные препараты, которая включает 5 уровней: 1 степень — легкая; 2 степень — умеренная; 3 степень — тяжелая; 4 степень — угрожающая жизни и 5 степень — смерть [31].

Исходя из того, что для большинства биологических препаратов ПР связаны с реакциями гиперчувствительности, A. Barboud [32] была предложена классификация степени тяжести клинических проявлений развития реакций гиперчувствительности на биологические препараты (табл. 5).

Таким образом, среди известных классификаций ПР на биологические препараты наиболее признанной является классификация, предложенная W. J. Pichler, и ее мо-

Таблица 5. Классификация A. Barboud тяжести реакций гиперчувствительности на биологические препараты [32]

Степень тяжести ПР	Клинические проявления побочных реакций
1	Кратковременная гиперемия, сыпь, легкая форма лихорадки
2	Сыпь, крапивница, одышка, тяжелая лихорадка или бронхоспазм
3	Бронхоспазм с крапивницей (или без крапивницы), ангионевротический отек
4	Анафилаксия
5	Смерть

дификации. Однако и данная классификация имеет ряд принципиальных недостатков. Прежде всего, данная классификация разработана для трех групп препаратов (препаратов мАТ, цитокинов и гормонов), что значительно ограничивает сферу ее применения. Во вторых, данная классификация позволяет охарактеризовать только ПР, обусловленные иммунологическими механизмами. Однако фармакологическое действие биологических препаратов не ограничивается их влиянием на систему иммунитета, например, ПР на инсулин могут быть в виде изменения уровня сахара в крови, а введение эритропоэтина может вызвать повышение артериального давления, обусловленного увеличением количества эритроцитов, или возможно развитие синдрома гиперстимуляции яичников в ответ на введение фолликулотропина. Несмотря на то, что развитие данных ПР связано с биологическим действием препаратов (взаимодействие с рецептором-«мишенью»), классификации W. J. Pichler не учитывают данные особенности ПР на биологические препараты. Кроме того, могут возникнуть трудности при определении к какому типу отнести ПР на введение препарата, так как они могут быть обусловлены, как выделением медиаторов (тип α), так и аллергическими реакциями (тип β). Аналогично, сложно провести границу между аутоиммунными реакциями, развитие которых возможно по типу β и γ , при оценке ПР в соответствии с данной классификацией.

Кроме того, в классификации слабо отражена роль проявления «нежелательной» иммуногенности в развитии ПР на биологические препараты. Появление нейтрализующих антител к биологическому препарату может привести к подавлению его терапевтической эффективности, а отсутствие терапевтической эффективности является одним из видов ПР.

Для того, чтобы объективно оценить степень риска безопасности применения различных лекарственных препаратов и разработать мероприятия для снижения влияния нежелательных эффектов препаратов требуются стандартные подходы для выявления, анализа и оценки последствий ПР. Представленный анализ свидетельствует об отсутствии единого взгляда на данную проблему и необходимости дальнейшей разработки общих подходов и критериев для объективной характеристики ПР, развивающихся в ответ на введение биологических препаратов.

Литература

1. Public Health Services Act 42 U. S. C. § 262(i).
2. Directive 2001/83/EC of the European parliament and of the council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use (OJ L 311, 28.11.2001, p. 67).
3. Pichler WJ. Adverse side-effects to biological agents. *Allergy*; 2006; 61: 912–20.
4. Leader B, Baca QJ, Golan DE. Protein therapeutics: a summary and pharmacological classification. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7(1): 21 – 39.
5. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Q5C: Quality of biotechnological products: Stability testing of biotechnological/biological products, Nov. 30, 1995.
6. Солдатов АА, Авдеева ЖИ, Алпатова НА, Медуницын НВ, Киселевский МВ, Лыскова СЛ. и др. Проблемы регистрации биологических неоригинальных препаратов. *Биопрепараты* 2014; (4): 24–36.
7. Wax PM. Elixirs, diluents, and the passage of the 1938 Federal Food, Drug and Cosmetic Act. *Ann Intern Med*. 1995; 122(6): 456–61.
8. Stephens T, Brynner R. *Dark Remedy. The Impact of Thalidomide and its Revival as a Vital Medicine*. Cambridge, Massachusetts: Perseus Publishing; 2001.
9. Dukes MNG. The seven pillars of foolishness. In: Dukes MNG, editor. *Side Effects of Drugs. Annual 8*. Amsterdam: Elsevier; 1984. P. xvii–xxiii.
10. Shah RR. Drug-induced prolongation of the QT interval: why the regulatory concern? *Fundam Clin Pharmacol*. 2002; 16(2): 119–24.
11. World Health Organization. *The Importance of Pharmacovigilance. Safety Monitoring of Medicinal Products. Chapter 2. A Short History of Involvement in Drug Safety Monitoring by WHO*. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4893e/3.html>.
12. Available from: evs.nci.gov/ftp1/CTCAE_v4.03.
13. Ferner RE, Butt TF. Adverse drug reactions. *Med*. 2012; 40: 366–70.
14. Rawlins M, Thompson W. Mechanisms of adverse drug reactions. In: Davies D, ed. *Textbook of adverse drug reactions*. New York: Oxford University Press; 1991. P. 18–45.
15. Ebberts HC, Al-Temimi E, Moors EHM, Mantel-Teeuwisse AK, Schellekens H, Leufkens HGM. Differences Between Post-Authorization Adverse Drug Reactions of Biopharmaceuticals and Small Molecules. *BioDrugs* 2013; 27(2): 167–74.
16. Giezen TJ, Mantel-Teeuwisse AK, Straus SMJM, et al. Safety-related regulatory actions for biologicals approved in the United States and the European Union. *JAMA* 2008; 300: 1887–96.
17. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med*. 2003; 139: 683–93.
18. Perez-Soler R, Saltz L. Cutaneous adverse effects with HER1/EGFR-targeted agents: is there a silver lining? *J Clin Oncol*. 2005; 23: 5235–46.
19. Danese S, Fiocchi C. Platelet activation and the CD40 / CD40 ligand pathway: mechanisms and implications for human disease. *Crit Rev Immunol* 2005; 25: 103–21.
20. Kwon HJ, Cote TR, Cuffe MS, Kramer JM, Braun MM. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med*. 2003; 138: 807–11.
21. Kasahara A, Hiraide A, Tomita N, Iwahashi H, Imagawa A, Ohguro N, et al. Vogt-Koyanagi-Harada disease occurring during interferon alpha therapy for chronic hepatitis C. *J Gastroenterol*. 2004; 39: 1106–09.
22. Sherer K, Spoerl D, Bircher AJ. Adverse drug reactions to biologics. *JDDG* 2010; (8): 411–26.
23. Clarke JB. Mechanisms of adverse drug reactions to biologics. In: Uetrecht J, ed. *Adverse Drug Reactions. Handbook of Experimental Pharmacology*. New York: Springer; 2010. P. 453–74.
24. Aronson JK, Ferner RE. Joining the DoTS: new approach to classify adverse drug reactions. *BMJ* 2003; 327: 1222–25.
25. Napoleone E. Children and ADRs (Adverse Drug Reactions). *Ital. J. Pediatr*. 2011; 36: e1–e5.
26. Horen B, Montastruc JL. Adverse drug reactions and off-label drug use in pediatric outpatients. *Br J Clin Pharmacol*. 2002; 54(4): 665–70.
27. Pichler WJ, Adam J, Daubner B, Gentinetta T, Keller M, Yerly D. Drug Hypersensitivity Reactions: Pathomechanism and Clinical Symptoms. *Med Clin N° Am*. 2010; 94: 645–64.
28. Nassif A, Bensussan A, Dorothee G, et al. Drug specific cytotoxic T-cells in the skin lesions of a patient with toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol*. 2002; 118: 728–33.
29. Britschgi M, Steiner UC, Schmid S, et al. T-cell involvement in drug-induced acute generalized exanthematous pustulosis. *J Clin Invest*. 2001; 107: 1433–41.
30. Pichler WJ. Pharmacological interaction of drugs with antigen-specific immune receptors: the p-i concept. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2002; 2: 301–5.
31. National Cancer Institute. *Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE)*. 9 August, 2006. Available from: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf.
32. Barbaud A, Granel F, Waton J, Poreaux C. How to manage hypersensitivity reactions to biological agents? *Eur J Dermatol*. 2011; 21 (5): 667–74.

Об авторах

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8, стр. 2.

Солдатов Александр Алексеевич. Главный эксперт Управления экспертизы аллергенов, цитокинов и других иммуномодуляторов Центра экспертизы и контроля МИБП, д-р мед. наук.

Авдеева Жанна Ильдаровна. Главный эксперт Управления экспертизы аллергенов, цитокинов и других иммуномодуляторов Центра экспертизы и контроля МИБП, д-р мед. наук, профессор.

Олефир Юрий Витальевич. Генеральный директор, д-р мед. наук.

Меркулов Вадим Анатольевич. Заместитель генерального директора по экспертизе лекарственных средств, д-р мед. наук, профессор.

Бондарев Владимир Петрович. Директор Центра экспертизы и контроля МИБП, д-р мед. наук, профессор.

Адрес для переписки: Солдатов Александр Алексеевич; Soldatov@expmed.ru

Safety of biological preparations. Report 1. Terminology and classification issues

A. A. Soldatov, Zh. I. Avdeeva, Yu. V. Olefir, V. A. Merkulov, V. P. Bondarev

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Adverse drug reactions (ADR) are injuries caused by taking a medication. For the purpose of an objective analysis of the reasons and mechanisms of ADR, with a view to developing the methods for their relief and prevention, one should use standard criteria for the characterization of ADR. Typically, the description of ADR includes information about the damaged organ or tissue and the frequency of ADR occurrence. To characterize ADRs caused by low molecular weight chemicals proposed, an A/B classification and its modifications have been proposed, based on the possible mechanisms of ADR. Biological preparations differ from chemicals by a number of characteristics, including the mechanism of action. Considering the nature of biological/biotechnological preparations, several types of ADR classifications, related to the mentioned drug group, have been suggested. The most popular classification for ADR related to biological preparations have been suggested by W. J. Pichler. It is based on the involvement of immunological mechanisms in ADR occurrence. This classification divides ADR related to biologicals into 5 types: type α (reactions caused by high level of cytokines), type β (hypersensitivity reaction), type γ (reactions caused by the imbalance of immune factors), type δ (cross-reactivity reactions) and type ε (reactions caused by non-immunological mechanisms). The mentioned classification method has certain disadvantages: it does not cover all biological preparations, but only drugs, containing cytokines, hormones and monoclonal antibodies preparations; and it does not consider ADR occurring without immune mechanisms (such as increased blood pressure when administering preparations of recombinant erythropoietins).

Key words: adverse drug reactions; adverse drug effects; adverse drug reactions classification; drug allergic reactions; drug allergy; drug hypersensitivity reactions; biological preparations; biotechnological preparations.

For citation: Soldatov AA, Avdeeva ZI, Olefir YuV, Merkulov VA, Bondarev VP. Safety of biological preparations. Report 1. Terminology and classification issues. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment* 2016; 16 (1): 14–26.

References

1. Public Health Services Act 42 U. S. C. § 262(i).
2. Directive 2001/83/EC of the European parliament and of the council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use (OJ L 311, 28.11.2001, p. 67).
3. Pichler WJ. Adverse side-effects to biological agents. *Allergy*; 2006; 61: 912–20.
4. Leader B, Baca QJ, Golan DE. Protein therapeutics: a summary and pharmacological classification. *Nat Rev Drug Discov*. 2008; 7(1): 21 – 39.
5. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Q5C: Quality of biotechnological products: Stability testing of biotechnological / biological products, Nov. 30, 1995.
6. Soldatov AA, Avdeeva ZI, Alpatova NA, Medunitsyn NV, Kiselevsky MV, Lysikova SL, Bondarev VP, Mironov AN, Merkulov VA, Sakaeva IV. The aspects of biosimilar marketing approval process. *Biopreparaty* 2014; (4): 24–36 (in Russian).
7. Wax PM. Elixirs, diluents, and the passage of the 1938 Federal Food, Drug and Cosmetic Act. *Ann Intern Med*. 1995; 122(6): 456–61.
8. Stephens T, Brynner R. Dark Remedy. The Impact of Thalidomide and its Revival as a Vital Medicine. Cambridge, Massachusetts: Perseus Publishing; 2001.
9. Dukes MNG. The seven pillars of foolishness. In: Dukes MNG, editor. *Side Effects of Drugs*. Annual 8. Amsterdam: Elsevier; 1984. P. xvii–xxiii.
10. Shah RR. Drug-induced prolongation of the QT interval: why the regulatory concern? *Fundam Clin Pharmacol*. 2002; 16(2): 119–24.
11. World Health Organization. The Importance of Pharmacovigilance. Safety Monitoring of Medicinal Products. Chapter 2. A Short History of Involvement in Drug Safety Monitoring by WHO. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4893e/3.html>.
12. Available from: evs.nci.gov/ftp1/CTCAE v 4.03.
13. Ferner RE, Butt TF. Adverse drug reactions. *Med*. 2012; 40: 366–70.
14. Rawlins M, Thompson W. Mechanisms of adverse drug reactions. In: Davies D, ed. *Textbook of adverse drug reactions*. New York: Oxford University Press; 1991. P. 18–45.
15. Ebberts HC, Al-Temimi E, Moors EHM, Mantel-Teeuwisse AK, Schellekens H, Leufkens HGM. Differences Between Post-Authorization Adverse Drug Reactions of Biopharmaceuticals and Small Molecules. *BioDrugs* 2013; 27(2): 167–74.
16. Giezen TJ, Mantel-Teeuwisse AK, Straus SMJM, et al. Safety-related regulatory actions for biologicals approved in the United States and the European Union. *JAMA* 2008; 300: 1887–96.
17. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med*. 2003; 139: 683–93.
18. Perez-Soler R, Saltz L. Cutaneous adverse effects with HER1/EGFR-targeted agents: is there a silver lining? *J Clin Oncol*. 2005; 23: 5235–46.

19. Danese S, Fiocchi C. Platelet activation and the CD40 / CD40 ligand pathway: mechanisms and implications for human disease. *Crit Rev Immunol* 2005; 25: 103–21.
20. Kwon HJ, Cote TR, Cuffe MS, Kramer JM, Braun MM. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med*. 2003; 138: 807–11.
21. Kasahara A, Hiraide A, Tomita N, Iwahashi H, Imagawa A, Ohguro N, et al. Vogt-Koyanagi-Harada disease occurring during interferon alpha therapy for chronic hepatitis C. *J Gastroenterol*. 2004; 39: 1106–09.
22. Sherer K, Spoerl D, Bircher AJ. Adverse drug reactions to biologics. *JDDG* 2010; (8): 411–26.
23. Clarke JB. Mechanisms of adverse drug reactions to biologics. In: Uetrecht J, ed. *Adverse Drug Reactions. Handbook of Experimental Pharmacology*. New York: Springer; 2010. P. 453–74.
24. Aronson JK, Ferner RE. Joining the DoTS: new approach to classify adverse drug reactions. *BMJ* 2003; 327: 1222–25.
25. Napoleone E. Children and ADRs (Adverse Drug Reactions). *Ital. J. Pediat*. 2011; 36: e1–e5.
26. Horen B, Montastruc JL. Adverse drug reactions and off-label drug use in pediatric outpatients. *Br J Clin Pharmacol*. 2002; 5(4): 665–70.
27. Pichler WJ, Adam J, Daubner B, Gentinetta T, Keller M, Yerly D. *Drug Hypersensitivity Reactions: Pathomechanism and Clinical Symptoms*. *Med Clin N° Am*. 2010; 94: 645–64.
28. Nassif A, Bensussan A, Dorothee G, et al. Drug specific cytotoxic T-cells in the skin lesions of a patient with toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol*. 2002; 118: 728–33.
29. Britschgi M, Steiner UC, Schmid S, et al. T-cell involvement in drug-induced acute generalized exanthematous pustulosis. *J Clin Invest*. 2001; 107: 1433–41.
30. Pichler WJ. Pharmacological interaction of drugs with antigen-specific immune receptors: the p-i concept. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2002; 2: 301–5.
31. National Cancer Institute. *Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE)*. 9 August, 2006. Available from: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf.
32. Barbaud A., Granel F., Waton J., Poreaux C. How to manage hypersensitivity reactions to biological agents? *Eur J Dermatol*. 2011; 21 (5): 667–74.

Authors

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8-2 Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russian Federation.

Soldatov AA. Chief expert of Office of expertise allergens, cytokines and other immunomodulators of Center for examination and control of medical immunobiological preparations. Doctor of Medical Sciences.

Avdeeva ZhI. Chief expert of Office of expertise allergens, cytokines and other immunomodulators of Center for examination and control of medical immunobiological preparations. Doctor of Medical Sciences, professor.

Olefir YuV. Director General. Doctor of Medical Sciences.

Merkulov VA. Deputy Director General for the expertise of drugs. Doctor of Medical Sciences, professor.

Bondarev VP. Director of Center for examination and control of medical immunobiological preparations. Doctor of Medical Sciences, professor.