

УДК 615.37:615.065

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ КРОВИ ПО ДАННЫМ ПОСТРЕГИСТРАЦИОННОГО МОНИТОРИНГА

Снегирева И.И., Романов Б.К., Озерецковский Н.А.

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва, e-mail: SnegirevaII@expmed.ru

Проведен анализ сообщений о нежелательных реакциях после введения препаратов крови человека (иммуноглобулины нормальные и специфические, альбумин) и животных (антиоксические сыворотки, специфические иммуноглобулины), рекомбинантных препаратов крови, поступивших в международную и две отечественные базы данных. Если в международной базе данных за 46 лет наблюдений препараты крови ни разу не входили в число 20 препаратов, по которым поступало наибольшее число сообщений о побочных реакциях, то тяжелые формы аллергических реакций на введение гетерологичных сывороточных препаратов (сыворотка противостолбнячная лошадиная, иммуноглобулин антирабический из сыворотки крови лошади) занимали 5,6–11% от числа ежегодных сообщений о нежелательных реакциях на введение всех иммунобиологических лекарственных препаратов в Российской Федерации, включая вакцины Национального календаря профилактических прививок. Основными клиническими проявлениями серьезных нежелательных реакций на препараты крови являются аллергические реакции немедленного типа (1 типа), которые регистрируются после введения как гомо-, так и гетерологичных препаратов и реакции 3 типа (сывороточная болезнь), которые развиваются после применения гетерологичных сывороток. Ликвидация возможности развития сывороточной болезни может быть достигнута только при замене лекарственных препаратов, получаемых из сыворотки крови животных, на соответствующие препараты из сыворотки крови человека.

Ключевые слова: препараты крови человека, препараты крови животных, рекомбинантные препараты крови, безопасность

SAFETY OF BLOOD PRODUCTS ACCORDING TO POST-MARKETING MONITORING DATA

Snegireva I.I., Romanov B.K., Ozeretskovsky N.A.

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: SnegirevaII@expmed.ru

The article presents results of analysis of adverse reactions in patients after administration of human blood products (normal and specific immunoglobulins, albumin), animal blood products (antitoxin sera, specific immunoglobulins), and recombinant blood products, that are registered in the international and two national databases. Whereas in the international database blood products have never been among top 20 drugs accounting for the largest number of reports on adverse reactions over 46 years of monitoring, in the Russian Federation severe allergic reactions caused by administration of heterologous serum products (antitetanica horse serum, antirabies immunoglobulin from horse blood serum) accounted for 5,6-11% of all annual reports of adverse reactions caused by administration of immunobiological products, including vaccines of the National immunizations schedule. Main clinical signs of serious adverse reactions to blood products are immediate-type (type 1) allergic reactions that are registered after administration of both homo- and heterologous products and type 3 reactions (serum disease) that arise after administration of heterologous sera. Prevention of serum disease development is only possible by replacement of animal serum-derived drugs by a corresponding human blood serum-derived products.

Keywords: human blood products, animal blood products, recombinant blood products, safety

Препараты крови широко применяют в медицинской практике для лечения и профилактики инфекционных, аутоиммунных, воспалительных заболеваний и иммунодефицитных состояний [1, 4, 8].

Их можно разделить на три основные группы: препараты крови человека, препараты крови животных и рекомбинантные препараты крови.

Первая группа включает препараты иммуноглобулина нормального и специфических: противооспенного, против клещевого энцефалита, антистафилококкового, антирезусного, против гепатита А, против гепатита В, против цитомегаловирусной инфекции, противостолбнячного, антира-

бического, против ветряной оспы, противогерпетического, противоботулинического. Из них первые восемь препаратов зарегистрированы, а первые пять производятся в Российской Федерации [5, 9].

Вторая группа включает препараты гетерологичных сывороток, продуцентами которых являются гипериммунизированные лошади или другие животные: противостолбнячная, противодифтерийная, противоботулиническая, противогангренозная, противосибиреязвенная, против яда гадюки обыкновенной, иммуноглобулин антирабический, иммуноглобулин антитимоцитарный. Перечисленные препараты выпускают отечественные предприятия [5]. За рube-

жом также производят гетерологичные сыворотки против ядов других змей, пауков, рыб, медуз. В последние годы большинство стран заменили широко применяемые препараты гетерологичных сывороток (противостолбнячная сыворотка, антирабический гаммаглобулин) на препараты, изготовленные из сыворотки крови человека.

Говоря о безопасности препаратов крови человека, следует учитывать, что данную проблему необходимо рассматривать с двух позиций: гарантированное отсутствие в препаратах возбудителей гемотрансмиссивных инфекций (ВИЧ 1, 2, вирус гепатита В, гепатита С другие микроорганизмы) и обеспечение минимального проявления побочного действия, обусловленного воздействием препарата как такового [2, 3]. Для препаратов крови человека первое обеспечивается требованиями к состоянию здоровья доноров (источнику сырья), технологией производства и проведением контроля на этапах производства и готовой продукции. Второе же для всех препаратов в значительной степени обусловлено их «механизмом действия», проявлением которого является не только положительный, но и отрицательный (побочный) эффект. На выявление последнего, определение факторов, способствующих проявлению побочного действия, разработку соответствующих методов профилактики, совершенствование инструкций по медицинскому применению и направлена система фармаконадзора за побочным действием лекарственных средств. Данные, полученные при ее практической реализации, имеют особое значение для оценки препаратов, внедренных в практику в течение последних нескольких лет.

Цель исследования – на основании профиля безопасности пострегистрационного применения препаратов крови определить факторы, способствующие проявлению побочного действия, разработать соответствующие методы профилактики.

Материалы и методы исследования

В настоящем исследовании осуществлен анализ данных пострегистрационного мониторинга безопасности препаратов крови.

Анализ результатов пострегистрационного мониторинга безопасности препаратов крови проводили с использованием информации, полученной из трех баз данных:

– международной базы данных VigiBase Уппсальского центра мониторинга ВОЗ (УМС, Швеция). Глубина поиска охватывала 47 лет наблюдений за безопасностью всех зарегистрированных в мире лекарственных препаратов (с 01.01.1968 г. по 14.04.2015 г.);

– Российской базы данных АИС-Росздравнадзор-Фармаконадзор (далее – АИС). Глубина поиска охватывала 7 лет наблюдений за безопасностью всех зарегистрированных в России лекарственных препаратов (с 24.11.2008 г. по 16.04.2015 г.);

– Российской базы данных Роспотребнадзора. Глубина поиска составила 7 лет наблюдений (с 01.01.2008 по 31.12.2014 г.). В соответствии с постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 24 февраля 2009 г. № 11 «О представлении внеочередных донесений о чрезвычайных ситуациях в области общественного здравоохранения санитарно-эпидемиологического характера» в базу надлежало направлять информацию и материалы расследования поствакцинальных осложнений и повышенной реактогенности иммунобиологических лекарственных препаратов (ИЛП) [6].

Для идентификации препаратов крови использовали две классификации – WHO-DDs (для базы данных VigiBase) и АТХ (для базы данных АИС). Препаратам крови в этих классификациях соответствуют разделы «Immune sera» (АТХ-код J06A), «Immunoglobulins» (АТХ-код J06V) и др.

Первые две базы данных получали сведения о побочном действии препаратов крови по информационной форме, предназначенной для всех лекарственных препаратов, тогда как в базе данных Роспотребнадзора использовалась форма, разработанная специально для иммунобиологических препаратов.

Результаты исследования и их обсуждение

В базе данных VigiBase содержится информация о 10683551 индивидуальном отчете (сообщении) о случаях нежелательных реакций на лекарственные препараты (около 227 тыс. сообщений в год), в том числе – 70501 сообщение о случаях нежелательных реакций на препараты крови (5,34%).

В базе данных АИС содержится информация о 106192 извещениях о случаях нежелательных реакций (далее – НР) или неэффективности лекарственных препаратов (около 15 тыс. сообщений в год), в том числе – 317 сообщений о случаях НР на препараты крови (0,3%).

В базе данных Роспотребнадзора содержится информация о 3851 извещении о случаях нежелательных реакций (как правило, 80% серьезных) после применения ИЛП, включая 345 сообщений о серьезных нежелательных реакциях на препараты крови человека и животных (8,9%).

Следует отметить, что ни за один год наблюдения в трех базах данных отдельные препараты крови не входили в состав ТОП-20 препаратов, по которым поступало максимальное количество сообщений о случаях НР. Вместе с тем эти данные не позволяют безоговорочно отнести препараты крови к лекарственным средствам, нежелательные реакции на которые возникают

реже, чем на большинство ЛС, поскольку для подобного заключения необходимо располагать сведениями о количестве получивших их пациентов.

Информация о серьезных нежелательных реакциях (СНР) после введения препаратов гетерологичной сыворотки в базе Роспотребнадзора занимает в среднем 8,9% (от 5,6% до 11%) от числа соответствующей информации на все иммунобиологические лекарственные препараты (ИЛП). Эту величину нельзя считать незначительной, поскольку остальная часть сведений приходится в основном на вакцины Национального календаря профилактических прививок, которые получают около 1,5 млн детей первого года, начиная с первого дня жизни. В течение первых 12 месяцев ребенок получает 14 прививок против 7 инфекций. Что касается препаратов крови, то большую часть из них, особенно гетерологичные сыворотки, применяют однократно.

В любом случае низкий уровень репортирования информации о безопасности препаратов крови в России (0,3% от общего количества сообщений о НР на ЛС) не соответствует таковому в большинстве стран мира (средний показатель 5,34%). Это свидетельствует о необходимости улучшения системы мониторинга в России, с одной стороны, и дополнительного использования зарубежных данных для изучения и оценки их безопасности, с другой.

Для анализа сообщений о нежелательных реакциях (НР) препараты крови были разделены на группы: препараты крови человека, препараты крови животных-продуктов, рекомбинантные препараты крови.

Препараты крови человека (иммуноглобулин нормальный, иммуноглобулины специфические, альбумин и др.)

База данных VigiBase содержит 35084 сообщения о случаях НР на препараты крови человека за период с 1968 г. по 2014 г.

Максимальное количество сообщений поступило в 2014 г. (7367 сообщений, 21% за все время наблюдения). По информации, полученной из УМС, столь аномально высокое количество сообщений связано с тем, что в 2014 г. УМС включило в VigiBase все накопленные за предыдущие годы наблюдений сообщения из 32 стран – ассоциативных членов Программы ВОЗ по мониторингу безопасности ЛС (в настоящее время в Программе ВОЗ участвует 111 стран в статусе официальных членов, в том числе и Россия – с 1997 г.).

На иммуноглобулин человека нормальный в VigiBase поступило 24029 сообщений

о случаях НР, на иммуноглобулины специфические – 10391 сообщение, на «другие иммуноглобулины» – 35.

Нежелательные реакции на иммуноглобулины отмечались с равной частотой у женщин (17458 сообщений, 50%) и у мужчин (15902 сообщения, 45%). В 1724 сообщениях (5%) пол пациента не был указан.

Следует отметить, что в VigiBase достаточно часто поступали сообщения невысокого качества. Так в 21% сообщений не был указан возраст пациента. При этом подавляющее большинство таких сообщений (90%) поступило из США (48%) и из стран Европейского Союза (42%). Указанное свидетельствует, с одной стороны, на необходимость активизации работы системы фармаконадзора в странах Африки, Азии и Латинской Америки и, с другой стороны, на повышение требований к качеству представляемой информации.

В сообщениях, где был указан возраст пациентов, их возрастное распределение было следующим – 45–64 года (19% сообщений), 18–44 года (18%) и дети в возрасте от 28 дней до 23 месяцев (14%).

Среди всех НР (по классификации WHO-DDs) на иммуноглобулины в базе данных VigiBase доминировали нарушения общего самочувствия (в 36% всех случаев – гипертермия, озноб). Реже отмечались нарушения со стороны органов дыхания (одышка) (23%), а также аллергические реакции (без расшифровки) (16%).

База данных АИС включает 181 сообщение о случаях НР на иммуноглобулины, в том числе – 3 сообщения о случаях НР с летальным исходом. Доминировали нарушения общего самочувствия – 46% сообщений (озноб, гипертермия, снижение артериального давления), в 24% сообщалось о развитии аллергических реакций (крапивница, анафилактический шок).

База данных АИС включает 83 сообщения о случаях НР на иммуноглобулин человека нормальный (табл. 1).

Нежелательные реакции на иммуноглобулин человека нормальный в основном регистрировались в виде нарушений общего самочувствия (гипертермия, озноб), снижения артериального давления, а также аллергическими реакциями (крапивница, высыпания на коже). В 8 сообщениях содержалась информация о развитии анафилактического шока, все они завершились выздоровлением без последствий. В базе данных имеются 3 сообщения о случаях НР с летальным исходом. В двух сообщениях

анализ степени достоверности причинно-следственной связи между применением иммуноглобулинов и смертью пациентов, проведенный с использованием метода «шкала Наранжо», не позволил связать эти случаи с их применением. В одном сообщении о случае с летальным исходом степень достоверности причинно-следственной связи «НР-ЛП» определена как «возможная». Нежелательная реакция развилась при внутривенном введении препарата иммуноглобулина человека нормального новорожденному и выражалась беспокойством, бледностью и мраморностью кожи, снижением артериального давления, олигоурией, дыхательными расстройствами. Возникновение НР потребовало кислородотерапии, интенсивной терапии (антигистаминные препараты, глюкокортикоиды, дофамин, рефортан, натрия оксибат, ИВЛ). В дальнейшем на фоне проводимого лечения состояние пациента стабилизировалось. К 4-м суткам ребенок экстубирован. Продолжалась инфузионная терапия в объеме суточной потребности, нутритивная поддержка, антибактериальная терапия. На 5-е сутки жизни вновь отмечено ухудшение состояния, что потребовало повторной интубации, возобновления аппаратной ИВЛ. Тяжесть состояния усугубилась развитием геморрагического синдрома. На 6-е сутки появилась картина напряженного правостороннего пневмоторакса, анемия тяже-

лой степени. Проведена плевральная пункция, дренирование плевральной полости. В дальнейшем, несмотря на проводимое лечение, отмечалось нарастание полиорганной недостаточности. Несмотря на проводимые меры, на 6-е сутки жизни у пациента произошла остановка сердца, реанимационные мероприятия без эффекта. Нежелательная реакция была квалифицирована как «серьезная, описанная в инструкции нежелательная реакция», потребовавшая отмены препарата, интенсивной терапии. Связь с лекарственным препаратом «возможная» – 4 балла по «шкале Наранжо». Клинически значимые взаимодействия лекарственных средств не выявлены.

База данных АИС содержит 77 сообщений о случаях возникновения НР на препараты альбумина человека (раствор для инфузий). Нарушения общего самочувствия (озноб, гипертермия, снижение артериального давления) составили 80%, аллергические реакции – 14%, все они завершились выздоровлением без последствий.

Таким образом, в Российской Федерации на иммуноглобулины зарегистрировано большее количество нежелательных реакций, чем на альбумин, НР протекают со сходной клинической симптоматикой и исходами.

В базу данных Роспотребнадзора поступило только одно сообщение о развитии отека Квинке после введения иммуноглобулина против клещевого энцефалита.

Таблица 1

Характер нежелательных реакций (НР) на иммуноглобулин человека нормальный (в т.ч. для внутривенного введения) в базе данных АИС

Характер НР	n	%
гипертермия, лихорадка	34	40,9
озноб	20	24
снижение артериального давления	14	16,8
аллергическая реакция, крапивница, высыпания на коже	13	15,7
одышка, затруднение дыхания, бронхоспазм	11	13,3
боль в спине, суставах, головная боль	11	13,3
шок анафилактический	8	9,6
тахикардия	7	8,4
гиперемия лица	4	4,8
бледность	3	3,6
сыпь геморрагическая	3	3,6
судороги	2	2,4
повышение артериального давления	1	1,2
тромбоз	1	1,2

Примечание. В табл. 1 представлено число всех НР, содержащихся в 83 сообщениях. Необходимо при этом учитывать, что в 1 сообщении содержится информация о 1–6 НР, поэтому общее количество не составляет 100%.

Препараты крови животных (анти-токсическая сыворотка, иммуноглобулин специфический)

База данных VigiBase содержит 2639 сообщений о случаях НР на препараты крови животных-продуцентов за период с 1968 г. по 2014 г. Как и в отношении препаратов крови человека, максимальное количество сообщений о НР поступило в VigiBase в 2014 г. На иммунные гетерологичные сыворотки в VigiBase поступило 2556 сообщений, включая экзотические для России сообщения о НР из стран Океании ядов паука, змей, рыб, медуз. Симптомы большинства этих НР проявлялись местными реакциями.

лошадиный – 211. Характер СНР и распределение информации по годам приведено в табл. 2.

Все зарегистрированные клинические формы заболеваний имели аллергический генез и проявлялись развитием сывороточной болезни и аллергических реакций немедленного типа (анафилактический шок, отек Квинке). Все заболевания имели благоприятный исход. Уменьшение числа СНР после применения гетерологичных сывороточных препаратов отражает общую тенденцию, сложившуюся в отношении ИЛС, связанную с изменением системы фармаконадзора за их применением [7]. Отсутствие достоверных сведений о количестве

Таблица 2

Характер серьезных нежелательных реакций (СНР) на противостолбнячную сыворотку, иммуноглобулин антирабический лошадиный

Название препарата	Клинические формы осложнений	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Всего
Противостолбнячная сыворотка	сывороточная болезнь	18	22	18	15	10	17	12	112
	анафилактический шок	–	1	–	–	–	2	–	3
	отек Квинке	1	8	2	–	2	1	1	15
	сильные местные реакции	–	–	–	1	1	1	–	3
Итого		19	31	20	16	13	21	13	133
Иммуноглобулин антирабический лошадиный	сывороточная болезнь	58	40	21	20	24	20	6	189
	анафилактический шок	–	2	–	1	–	1	–	4
	отек Квинке	–	5	–	4	2	–	–	11
	сильные местные реакции	–	1	–	6	–	–	–	7
Итого		58	48	21	31	26	21	6	211

В отечественной базе данных АИС зарегистрировано 103 сообщения о НР после применения сыворотки противостолбнячной лошадиной очищенной концентрированной, 22% сообщений содержат информацию о развитии сывороточной болезни и 21% – о развитии местных реакций, 4 сообщения о НР при применении сыворотки против яда гадюки обыкновенной лошадиной очищенной концентрированной жидкой (в т.ч. 2 сообщения о развитии анафилактического шока). Из 25 сообщений на введение гетерологичного антирабического иммуноглобулина в одном случае диагностирован анафилактический шок, 1 – васкулит, в 6 – сывороточная болезнь, в 7 – крапивница, в 5 случаях кожные реакции, в 5 – местные и общие реакции.

В базу данных Роспотребнадзора на гетерологичные сывороточные препараты поступило 344 сообщения о развитии СНР: на сыворотку противостолбнячную – 133, на иммуноглобулин антирабический

пациентов, получавших гетерологичные сыворотки, не позволяет сделать заключение о их сравнительной реактогенности. Если аллергические реакции немедленного типа развиваются, как правило, при наличии предшествовавшей сенсибилизации, то сывороточная болезнь является результатом реакции между введенным антигеном (сыворотка) с образующимися специфическими антителами.

Исходя из данного положения, можно предположить, что лица, получавшие сыворотку противостолбнячную, в прошлом чаще получали содержащую ее препараты. Одновременно эти данные позволяют сделать заключение о том, что предвидеть, а следовательно, и профилактировать СНР, протекающие по типу сывороточной болезни, не представляется возможным при введении гетерологичных сывороток. Как указывалось ранее, отсутствие официальных статистических данных о количестве лиц, получающих

препараты гетерологичных сывороток не позволяет провести расчет частоты аллергических реакций на их введение. Вместе с тем она является достаточно высокой, так, в США до перехода на препараты из сыворотки крови человека сывороточная болезнь развивалась у 2–5% лиц, получивших противостолбнячную сыворотку, и у 16% лиц, получивших антирабический иммуноглобулин [10, 11]. Частота анафилактического шока после введения гетерологичного антирабического иммуноглобулина находилась в пределах 1 случая на 45000 прививок [12].

Рекомбинантные препараты крови

На рекомбинантные препараты крови в VigiBase за 1991–2015 гг. поступило 25 сообщений (в основном – из США) о случаях нежелательных реакций на рекомбинантный человеческий гормон роста (нарушения общего самочувствия, сердечно-сосудистые расстройства), 1 сообщение из европейского бюро ВОЗ о случае нежелательной реакции на рекомбинантный фактор VIII (нарушения свертывания и кровоточивость), 10 сообщений из азиатского бюро ВОЗ о случаях нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы и системы крови, в основном у пациентов в возрасте 18–44 года, на рекомбинантный человеческий эритропоэтин (1 сообщение в 2014 г. и 9 сообщений в 2015 г.), 1 сообщение из американского бюро ВОЗ о случае нежелательной реакции на рекомбинантный человеческий тромبوэтин (нарушение свертывания и кровоточивость у женщины в 2010 г.).

База данных АИС содержит информацию о 59 случаях НР на рекомбинантные препараты крови, в том числе – 3 случая угрозы жизни с высокой степенью достоверности причинно-следственной связи (кровотечение, аллергические реакции) имели благоприятный исход.

На препараты «Фактор свертывания крови VIII» в базе данных АИС зарегистрировано 11 сообщений о развитии НР, в том числе 5 сообщений о развитии аллергических реакций (крапивница), и 6 сообщений о развитии местных реакций (гиперемия, зуд в месте инъекции).

Выводы

1. Функционирующая в России система мониторинга побочного действия ЛС не обеспечивает полноценной информации о частоте СНР на введение препаратов крови человека и животных.

2. Для формирования оценки соотношения польза/риск препаратов крови, лицензированных за последние 3 года, необходимо использовать данные международной базы VigiBase.

3. Материалы международной базы VigiBase свидетельствуют об отсутствии отдаленных побочных реакций на препараты крови человека и необходимости внесения принципиальных изменений в инструкции по их медицинскому применению.

4. Учитывая выраженное побочное действие препаратов крови животных, предназначенных для широкого применения (сыворотка противостолбнячная лошадиная, иммуноглобулин антирабический из сыворотки крови лошади), проявляющееся как в развитии СНР аллергической природы (анафилактический шок, сывороточная болезнь, отек Квинке), так и в необоснованной сенсibilизации пациента, необходимо обеспечить их полную замену на препараты из сыворотки крови человека.

Список литературы

1. Брылев Л.В. Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения: переносимость и побочные эффекты // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 52. – С. 30–34.
2. Жибурт Е.Б. Пути повышения качества отечественных препаратов крови // Ремедиум. – 2005. – № 4 (98). – С. 42–44.
3. Зубкова Н.В. Биотехнологические аспекты эффективной и безопасной переработки донорской плазмы: проблемы и перспективы // Биопрепараты. – 2014. – № 1(49). – С. 4–10.
4. Киргизов К.И. Применение внутривенных иммуноглобулинов в детской гематологии-онкологии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: свойства и показания – опыт федеральных центров // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2014. – № 3. – С. 44–50.
5. Медунин Н.В. Медицинские иммунологические препараты: справочник – Том 2. – М.: Гелла-Принт, 2011. – С. 10–101.
6. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 24 февраля 2009 г. № 11 «О представлении внеочередных донесений о чрезвычайных ситуациях в области общественного здравоохранения санитарно-эпидемиологического характера» // Бюллетень нормативных актов федеральных органов исполнительной власти. – № 19. – 2009. – 11 мая.
7. Снегирева И.И. Фармаконадзор вакцин в России, нормативно-правовое регулирование, особенности развития на современном этапе // Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2014. – № 4. – С. 27–31.
8. Супонова Н.А., Пирадов М.А. Особенности проведения внутривенной иммунотерапии в неврологической клинике // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 52. – С. 36–42.
9. Таточенко В.К., Озерецковский Н.А., Федоров А.М. Иммунопрофилактика-2011: справочник – М.: Союза педиатров России, 2011. – С. 198.
10. Chen S. Serum Sickness. 2002. URL: <http://www.emedicine.com/EMERG/topic526.htm> (дата обращения 22.06.2015).
11. Erffmeyer J.E. Serum sickness. // Ann Allergy. 1986. – Vol. 56, № 2. – P. 105–109.
12. World Health Organization. Rabies vaccines // Weekly Epidemiological Report. – 2010. – № 32(85). – P. 309–320.