



Акне: стратегия выбора эффективной системной и наружной терапии

Лечение акне остается одной из сложных проблем современной дерматологии. Современная стратегия лечения акне включает применение современных препаратов с доказанной эффективностью и безопасностью. В рамках XXIV Всероссийского съезда дерматовенерологов и косметологов состоялся симпозиум, посвященный актуальным вопросам лечения акне. Ведущие российские эксперты в области дерматологии и косметологии обсудили современные подходы к системной терапии акне, а также эффективность и безопасность применения современных комбинированных препаратов для местной терапии акне.



Д.м.н.,
профессор
А. В. Самцов

Важные аспекты терапии изотретиноином

Изотретиноин по праву считается наиболее эффективным препаратом для лечения средних и тяжелых форм акне¹. По данным исследований, изотретиноин – единственный препарат, который таргетно воздействует на все звенья патогенеза акне². По мнению исследователей, системный изотретиноин является самым эффективным терапевтическим средством для лечения среднетяжелых форм акне, при этом побочные эффекты препарата четко дозозависимы³. Сегодня основными показаниями для назначения пациентам пероральной формы изотретиноина являются тяжелые формы акне; акне, сопровождающиеся выраженными психоэмоциональными расстройствами, склонностью к заживлению с образованием рубцов, а также неэффектив-

ность стандартной пероральной или местной терапии. Кроме того, отмечена необходимость применения изотретиноина в случае быстрого рецидива после отмены антибиотиков. В 2024 г. в клинические рекомендации Американской академии дерматологии (American Academy of Dermatology – AAD) по лечению акне в качестве возможных показаний к применению изотретиноина были добавлены акне легкой степени тяжести⁴. Раннее назначение изотретиноина рекомендуется при наличии как минимум двух пунктов в следующих случаях: акне в семейном анамнезе, начало заболевания в раннем возрасте, гиперсеборея, локализация на туловище, развитие рубцов, психоэмоциональная лабильность, поздние акне².

Как отметил заведующий кафедрой кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Минобороны России, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор Алексей Викторович САМЦОВ, появление изотретиноина 40 с лишним лет назад можно считать важным событием в дерматологии. На сегодняшний день

¹ Nast A., Dreno B., Bettoli V., et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne – update 2016 – short version. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2016; 30 (8): 1261–1268.

² Gollnick H., Abanmi A.A., Al-Enezi M., et al. Managing acne in the Middle East: consensus recommendations. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2017; 31 (7): 4–35.

³ Sadeghzadeh-Bazargan A., Ghassemi M., Goodarzi A., et al. Systematic review of low-dose isotretinoin for treatment of acne vulgaris: Focus on indication, dosage, regimen, efficacy, safety, satisfaction, and follow up, based on clinical studies. Dermatol. Ther. 2021; 34 (1): e14438.

⁴ Reynolds R.V., Yeung H., Cheng C.E., et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. J. Am. Acad. Dermatol. 2024; 90 (5): 1006.e1–1006.e30.

По словам докладчика, выбор оптимальной дозы изотретиноина по-прежнему остается актуальной проблемой. По данным систематического обзора 460 статей, стандартные дозы изотретиноина составляют 0,5–1 мг/кг в течение четырех месяцев, кумулятивная доза – 120–140 мг/кг. Ежедневная доза 0,1–0,3 мг/кг может быть рекомендована для применения на шесть и более месяцев в зависимости от переносимости. Отмечено, что низкие дозы изотретиноина могут быть эффективными и даже по конечному результату сравнимыми с высокими или оптимальными дозами препарата³.

Ранее в клинических рекомендациях ААД по лечению акне было рекомендовано применение сниженных суточных доз изотретиноина при среднетяжелых формах акне (0,25–0,4 мг/кг) с целью уменьшения риска развития побочных эффектов, а также снижения курсовой дозы изотретиноина⁵.

В обновленных рекомендациях 2024 г. эксперты ААД указывают, что традиционные дозы изотретиноина составляют 0,5–1 мг/кг, малыми считаются дозы до 0,5 мг/кг⁴.

Согласно рекомендациям Европейской академии дерматологии и венерологии (European Academy of Dermatology and Venereology – EADV), опубликованным в 2016 г., пациентам с тяжелой степенью папулопустулезных акне показано использование изотретиноина в дозах 0,3–0,5 мг/сут. У пациентов с конглобатными акне рекомендуется применение изотретиноина в дозах 0,5 мг/сут и более. Длительность терапии должна составлять не менее шести месяцев, при недостаточной эффективности лечение

изотретиноином необходимо продолжить до полного очищения кожи и после этого еще в течение одного месяца¹.

Исследования последних лет показали, что схемы с низкими дозами изотретиноина могут быть связаны с такой же эффективностью и частотой рецидивов, как и схемы с более высокими дозами. Тем не менее имеющихся данных недостаточно для вынесения официальных рекомендаций⁴.

На сегодняшний момент в дерматологической практике появилась возможность применения изотретиноина, изготовленного по технологии LIDOSE. Запатентованная технология LIDOSE обеспечивает необходимые условия для эффективного и быстрого всасывания изотретиноина в кишечнике и увеличения его биодоступности. Установлено, что при приеме изотретиноина LIDOSE (Акнекутан) в отсутствие пищи его усвояемость достигает 70% в отличие от обычного изотретиноина, усвояемость которого при приеме без пищи составляет всего 37%.

Профессор А.В. Самцов представил результаты исследования, проведенного группой российских ученых под руководством член-корр. РАН, д.м.н., профессора О.Ю. Олисовой. В исследовании приняли участие 1044 пациента со среднетяжелой и тяжелой степенью акне. Пациенты получали терапию изотретиноином LIDOSE (Акнекутан) в суточной дозе 0,4–0,8 мг/кг. Курсовая доза составила 100–120 мг/кг, длительность терапии – 7–12 месяцев. Результаты исследования продемонстрировали биоэквивалентность изотретиноина LIDOSE в составе инновационного средства

для лечения акне (Акнекутан) в дозах 8 и 16 мг обычной формы изотретиноина в дозах 10 и 20 мг соответственно. После терапии у всех пациентов была достигнута клиническая ремиссия, для чего потребовалось от семи до 12 месяцев лечения в зависимости от суточной дозы препарата. Исследователи пришли к выводу, что изотретиноин LIDOSE (Акнекутан) является одним из наиболее высокоэффективных и безопасных системных ретиноидов для лечения акне среднетяжелой и тяжелой степени. Сравнительные исследования биодоступности и соответствующих фармакокинетических параметров продемонстрировали биоэквивалентность изотретиноина в составе инновационного препарата Акнекутан для лечения акне, который полностью соответствует таковому в оригинальном препарате⁶.

Еще одной актуальной проблемой ведения пациентов с акне является повышенный риск развития рецидивов. В различных литературных источниках наблюдается ряд противоречивых данных о частоте рецидивов акне после окончания лечения. Так, по данным Н. Gollnick и соавт., рецидивы акне встречаются в 25–30% случаев после первого курса терапии и зависят от возраста пациента². В другом исследовании показано, что вероятность рецидива заболевания при применении низких доз изотретиноина значительно возрастает, что требует более продолжительного курса лечения, чем при использовании стандартных схем⁷.

В ходе другого зарубежного исследования с участием 5000 больных с акне рецидивы заболевания наблюдались лишь в 1,67% случаев в период

³ Zaenglein A.L., Pathy A.L., Schlosser B.J., et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. J. Am. Acad. Dermatol. 2016; 74 (5): 945–973.

⁴ Олисова О.Ю., Кукес И.В. Обоснование дозового режима применения изотретиноина Lidose и опыт использования препарата в клинической практике при терапии акне. Российский журнал кожных и венерологических болезней. 2024; 27 (2): 179–187.

⁷ Tan J., Humphrey S., Vender R., et al. A treatment for severe nodular acne: a randomized investigator-blinded, controlled, noninferiority trial comparing fixed-dose adapalene/benzoyl peroxide plus doxycycline vs. oral isotretinoin. Br. J. Dermatol. 2014; 171 (6): 1508–1516.



от шести месяцев до года после отмены препарата⁸.

Таким образом, накопленные данные свидетельствуют, что вероятность рецидива акне при применении низких доз изотретиноина значительно возрастает. Рецидивы развиваются реже при дозе более 120 мг/кг, чем при дозе менее 120 мг/кг. Оптимальные дозы при тяжелых формах акне составляют 120–150 мг/кг, при дозе 220 мг/кг рецидивов еще меньше⁵.

По мнению российских экспертов, рецидивы заболевания чаще всего обусловлены низкой суммарной дозой препарата или наличием различных эндокринологических и гинекологических заболеваний⁶.

На развитие рецидивов акне влияют следующие факторы:

- возраст до 16 лет, наследственная история тяжелых акне;
- длительно протекающие акне;
- гормональные изменения у женщин (поликистоз);
- прием препарата без пищи (за исключением Акнекутана);
- закрытые комедональные акне, множество макрокомедонов;
- прекращение лечения до полного очищения;
- курение;
- развитие гиперандрогенизма вследствие приема анаболиков при занятиях атлетикой⁹.

По словам профессора А.В. Самцова, к наиболее распространенным нежелательным явлениям изотретиноина, обусловленным его механизмом действия, относятся хейлит и ксероз. По данным исследования, среди 3525 пациентов с акне среднетяжелой степени, получающих изотретиноин, хейлит отмечен у 100%, ксероз – у 95% пациентов. Повышение уровней триглицеридов и печеночных ферментов на фоне лечения встречается только в 3 и 2% случаев. Отмена

препарата потребовалась только у 5 (0,14%) больных⁸.

В отечественном исследовании среди побочных эффектов терапии изотретиноином все пациенты отмечали хейлит и ретиноевый дерматит лица, которые разрешались полностью при использовании увлажняющих кремов и стиков. У 5–10% участников отмечалось повышение уровней печеночных ферментов, триглицеридов и липопротеидов не более 20–30% от нормы, не требовавшее прекращения терапии. После окончания лечения показатели приходили в норму⁶.

Крем Перфэктоин® – современное эффективное и безопасное средство для борьбы с сухостью кожи, включая хейлит. Перфэктоин® обеспечивает длительное увлажнение кожи, способствует снижению сухости кожи и губ. Крем уменьшает выраженность ретиноевого дерматита и зуда кожи. Наносится два-три раза в день и чаще при необходимости в течение всего курса терапии изотретиноином.

Гель для коррекции постакне Постакнетин – дополнительное средство по уходу за кожей с четвертого – шестого месяца терапии. Рекомендуется для использования после стихания активного воспаления, когда пилинги и другие методы коррекции рубцов нельзя применять. Постакнетин может использоваться пациентами самостоятельно для коррекции рубцов и пигментных пятен после акне. Гель Постакнетин предотвращает появление рубцов, сглаживает уже сформировавшиеся элементы постакне, препятствует развитию пигментации. Кроме того, Постакнетин нормализует процессы заживления и оказывает противовоспалительный эффект.

Как отметил докладчик, в качестве профилактики потенциальных нежелательных явлений на фоне терапии изотретиноином следует соблюдать ряд условий. Прежде всего рекомендуется мыть лицо один раз в день мягкими очищающими средствами без мыла. При сухости кожи применять увлажняющие средства два-три раза в день. Также необходимо использовать фотозащитные средства SPF 25–50 для минимизации риска развития гиперпигментных пятен и морщин.

В алгоритм ведения пациентов с акне, получающих лечение изотретиноином, входит оценка функции печени и липидного обмена до лечения и через два месяца после начала терапии. При нормальных показателях продолжать мониторинг показателей функции печени и липидного обмена не нужно. Женщинам рекомендовано ежемесячно сдавать тест на беременность⁵.

В заключение доклада профессор А.В. Самцов привел данные Американского общества хирургов в области дерматологии (American Society for Dermatologic Surgery – ASDS). По мнению экспертов ASDS, нет достаточных доказательств оправдания отсрочки лечения поверхностными химическими пилингами и неабляционными лазерами, включая сосудистые лазеры и неабляционные фракционные устройства, у пациентов, которые получают или недавно получали изотретиноин¹⁰. В свою очередь, в обновленных рекомендациях AAD отмечено, что дермабразия всего лица, механическая дермабразия с помощью вращающихся устройств, абляционная лазерная обработка всего лица или других областей не рекомендованы в течение шести месяцев из-за повышенного риска побочных эффектов⁴.

⁸ Brzezinski P, Borowska K, Chiriac A, Smigielski J. Adverse effects of isotretinoin: A large, retrospective review. *Dermatol. Ther.* 2017; 30 (4).

⁹ Bagatin E., Costa C.S. The use of isotretinoin for acne – an update on optimal dosing, surveillance, and adverse effects. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2020; 13 (8): 885–897.

¹⁰ Waldman A., Bolotin D., Arndt K.A., et al. ASDS Guidelines task force: consensus recommendations regarding the safety of lasers, dermabrasion, chemical peels, energy devices, and skin surgery during and after isotretinoin use. *Dermatol. Surg.* 2017; 43 (10): 1249–1262.

Новые возможности терапии акне: результаты сравнительного клинического исследования

В начале своего выступления заместитель директора по организационно-аналитической работе Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Минздрава России, д.м.н., профессор Маргарита Рафиковна РАХМАТУЛИНА рассмотрела основные звенья патогенеза акне.

Согласно традиционным представлениям, в основе патогенеза акне лежат четыре механизма: увеличение продукции кожного сала; избыточный фолликулярный гиперкератоз, микробная колонизация *S. acnes* и высвобождение медиаторов воспаления в коже.

Воспаление при акне первично и предшествует фолликулярному гиперкератозу, а *S. acnes* принимает активное участие в формировании микрокомедонов.

Цели терапии акне – уменьшение воспаления, количества *S. acnes*, снижение образования кожного сала, а также уменьшение влияния андрогенов на сальные железы и нормализация митотической активности корнеоцитов сальной железы.

В исследованиях последних лет активно изучается роль микробиома кожи в развитии акне. Установлено, что в развитии акне важное значение имеют не только *S. acnes*, но и другие микроорганизмы. Так, на поверхности кожи также присутствуют *S. aureus*, которые вносят свой вклад в развитие патологических процессов. Концентрация этих микроорганизмов выше на участках кожи с акне по сравнению со здоровой кожей, при этом их популяция возрастает в зависимости от степени тяжести акне.

Критерием выбора терапии акне является степень тяжести заболевания: легкая, средняя и тяжелая. При акне легкой степени показано применение топической терапии с использованием ретиноидов, местных антибактериальных препаратов, БПО, азелаиновой кислоты и их

комбинаций. При акне средней и тяжелой степени тяжести наружная терапия при необходимости сочетается с системной терапией. Пациентам с акне очень тяжелой степени тяжести в качестве препаратов первой линии назначают системную терапию, в частности изотретиноин (Акнекутан).

Согласно Европейским клиническим рекомендациям по лечению акне (2016), фиксированные комбинации для местного применения являются препаратами первого выбора при акне легкой и средней степени тяжести. По мнению экспертов, комбинация БПО и клиндамицина имеет максимально высокий уровень профессиональных рекомендаций при акне легкой и средней степени тяжести. Тяжелые и среднетяжелые узловатые акне являются показанием для назначения системной терапии изотретиноином¹.

К доказанным преимуществам комбинированных препаратов для наружного применения относят синергизм действия компонентов, улучшенную переносимость, снижение риска развития антибиотикорезистентности. Кроме того, назначение комбинированных топических препаратов позволяет сократить частоту нанесения лекарственных средств на кожу до одного раза в день и улучшить приверженность пациентов назначенному лечению. Взаимное усиление действия компонентов комбинированных препаратов позволяет воздействовать на все звенья патогенеза акне, нормализуя процесс кератинизации, уменьшая воспаление и элиминируя *S. acnes*.

В рекомендациях Российского общества дерматовенерологов и косметологов (пересмотр 2023 г.) отмечено, что фиксированная комбинация 1%-ного клиндамицина и 5%-ного БПО является высокоэффективным методом наружной терапии акне (уровень рекомендаций А–В). Фиксированная комбинация Зер-



*Д.м.н., профессор
М.Р. Рахматулина*

калин Интенсив объединяет механизмы разнонаправленного противоугревого действия клиндамицина и БПО. Клиндамицин – антибиотик из группы линкозамидов, ингибирующий синтез белка в микробной клетке. Оказывает антибактериальное, противовоспалительное и антикомедогенное действие. Клиндамицин действует на всех основных этиологических агентов акне, значительно сокращает количество комедонов в отличие от других антибактериальных препаратов. По данным исследований, уровень резистентности микроорганизмов, вызывающих воспаление при акне, к клиндамицину в два раза ниже, чем к эритромицину¹¹.

В свою очередь, БПО характеризуется выраженным кератолитическим действием и оказывает антибактериальный эффект. Доказано, что БПО обладает неспецифическим бактерицидным действием, образуя активные формы кислорода, которые препятствуют появлению резистентных к клиндамицину микроорганизмов. Добавление БПО к клиндамицину обеспечивает важное конкурентное преимущество препарату Зеркалин Интенсив перед другими фиксированными комбинациями для наружного лечения акне в отношении снижения вероятности развития антибиотикорезистентности.

По словам докладчика, в настоящее время накоплена солидная доказательная база эффективности применения фиксированной комбинации

¹¹ Heba A., Alan S. Topical clindamycin preparations in the treatment of acnes vulgaris. Exp. Rev. Dermatol. 2009; 4 (2): 1–8.



БПО + клиндамицин (Зеркалин Интенсив) в лечении тяжелых акне. С.С. Zouboulis и соавт. в своем исследовании изучали эффективность, переносимость и безопасность двух фиксированных комбинаций для наружного применения в форме геля для лечения акне: клиндамицин + БПО и адапален + БПО. Показано, что обе комбинации обладают одинаковой эффективностью при лечении воспалительных и невоспалительных очагов акне, но комбинация клиндамицин + БПО (Зеркалин Интенсив) обеспечивает лучший общий результат лечения за более короткие сроки в сочетании со значительно лучшей переносимостью и более высоким профилем безопасности¹². Далее профессор М.Р. Рахматулина представила результаты российского открытого рандомизированного клинического исследования эффективности и безопасности препарата Зеркалин Интенсив в терапии акне различной степени тяжести. Исследование было проведено в Государственном научном центре дерматовенерологии и косметологии Минздрава России. В исследование включено 60 пациентов в возрасте 12–47 лет с акне различной степени тяжести, из них у 12 (20%) пациентов было диагностировано папулопустулезное акне легкой степени тяжести, у 41 (68,3%) – средней степени тяжести, у 7 (11,7%) – акне тяжелой степени тяжести. Первую группу (группу исследования) составили 30 пациентов, которые получали наружную терапию гелем Зеркалин Интенсив (1%-ный клиндамицин и 5%-ный БПО), вторую группу (группу сравнения) – 30 пациентов, которые получали наружную терапию гелем Эффезел (0,1%-ный адапален и 2,5%-ный БПО)¹³. Исследование включало скрининговый визит и фазу активного лечения (визиты два, три, четыре, пять) – через две недели, один, два и три

месяца после начала лечения. У всех пациентов оценивали степень тяжести акне, количество комедонов, папул, пустул, узлов, а также наличие осложнений, элементов постакне. Оценку эффективности терапии проводили по следующим критериям:

- клиническое выздоровление – полное исчезновение высыпных элементов;
- значительное улучшение – разрешение высыпаний не менее чем на 70% по сравнению с исходными данными;
- улучшение – снижение выраженности патологического процесса не менее чем на 25% по сравнению с исходными данными;
- отсутствие эффекта – снижение выраженности патологического процесса менее чем на 25% по сравнению с исходными данными;
- ухудшение – отрицательная динамика со стороны кожного процесса по сравнению с исходным состоянием.

Результаты проведенного исследования продемонстрировали сопоставимую высокую эффективность геля Зеркалин Интенсив и геля Эффезел в терапии акне. Однако при использовании препарата Зеркалин Интенсив были установлены более раннее время наступления и эффективность в отношении полного клинического разрешения элементов акне по сравнению с Эффезелом. Также отмечен более выраженный положительный клинический эффект геля Зеркалин Интенсив в отношении разрешения узлов при тяжелой степени акне. Оценка эффективности терапии показала, что через один месяц терапии наблюдалось значительное улучшение у 9 (30%) пациентов, получающих Зеркалин Интенсив, и у 9 (30%) пациентов группы сравнения ($p = 1,000$); улучшение отмечено у 12 (40%) и 18 (60%) пациентов

соответственно ($p = 0,106$). Через два месяца использования препаратов Зеркалин Интенсив и Эффезел полное разрешение высыпаний наблюдалось у 11 (36,7%) и 6 (20%) пациентов соответственно ($p = 0,395$); значительное улучшение – у 13 (43,3%) и 11 (36,7%) пациентов соответственно ($p = 0,628$); улучшение – у 6 (20%) и 13 (43,3%) пациентов соответственно. Через три месяца терапии полное разрешение высыпаний отмечено у 24 (80%) пациентов группы Зеркалина Интенсив и у 12 (40%) пациентов группы Эффезела ($p = 0,088$); значительное улучшение – у 5 (16,7%) и у 11 (36,6%) пациентов ($p = 0,236$); улучшение – у 1 (3,3%) и 7 (23,3%) пациентов соответственно.

В ходе исследования серьезных нежелательных явлений, связанных с применением исследуемых препаратов, не зарегистрировано. При применении геля Эффезел у 20 (70,0%) пациентов, начиная со второй недели использования, отмечалось появление незначительной сухости кожи и покраснения, купируемое при применении эмолентов. При использовании геля Зеркалин Интенсив побочных явлений не отмечалось. По словам докладчика, отсутствие побочных эффектов на фоне применения геля Зеркалин Интенсив может достигаться благодаря наличию в его составе вспомогательных компонентов (глицерола и диметикона), которые способствуют увлажнению кожи и ее защите от сухости и раздражения.

Подводя итог своего выступления, профессор М.Р. Рахматулина подчеркнула, что применение эффективной фиксированной комбинации клиндамицин + БПО (Зеркалин Интенсив) в наружной терапии акне позволяет достичь полного разрешения высыпаний в короткие сроки и значительно повысить приверженность пациентов к лечению. ●

¹² Zouboulis C.C., Fischer T.C., Wohlrab J., et al. Study of the efficacy, tolerability, and safety of 2 fixed-dose combination gels in the management of acne vulgaris. *Cutis*. 2009; 84: 223–229.

¹³ Рахматулина М.Р., Кондрахина И.Н., Егорова Е.П. и др. Эффективность и безопасность комбинированного препарата (5% бензоила пероксид / 1% клиндамицин) в терапии акне различной степени тяжести: результаты открытого рандомизированного сравнительного клинического исследования. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2024; 100 (2): 42–51.

Акнекутан®

ИЗОТРЕТИНОИН ДЛЯ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ АКНЕ С УВЕЛИЧЕННОЙ БИОДОСТУПНОСТЬЮ^{1,2}

ИЗОТРЕТИНОИН:

- международный стандарт лечения тяжелых и резистентных форм акне^{3,4}
- обеспечивает меньшую частоту развития рецидивов³



ТЕХНОЛОГИЯ «LIDOSE®»:

- Увеличение биодоступности изотретиноина²
- Сокращение суточной и курсовой доз²
- Снижение зависимости от приема с пищей^{5,6}

ООО «ЯДРАН», 119330, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 38, оф. VII.
Тел.: +7 (499) 143-3371, jadran@jgl.ru.

www.jadran.ru



Реклама

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Акнекутан
2. Регистрационное досье на препарат «Акнекутан» от производителя СМБ Технолоджи С.А. Данные находятся в досье компании
3. Nast A., Dreno B., Bettoli V. et al. European Dermatology Forum. European evidence-based (S3) guidelines for treatment of acne / Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology (JEADV) 2016; 30 (8): 1261-8 (Наст А., Дрено Б., Беттоли В. и др. Европейский Дерматологический Форум. Европейские научно обоснованные (S3) рекомендации по лечению акне / Журнал Европейской академии дерматологии и венерологии 2016; 30(8): 1261-8
4. J Am Acad Dermatol 2024; 90:1006.e1-30 (Журнал Американской Академии Дерматологии 2024; 90:1006.e1-30)
5. Аравийская Е.Р. Фарматека 2017; Ns: 1-17
6. Отчет от производителя СМБ Технолоджи С.А. по исследованию ISOPK 03.04 Version 1. 2003. Данные находятся в досье компании

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ