

Активность болезни и коморбидные заболевания у больных системной красной волчанкой — что изменилось за два десятилетия?

Д.м.н. И.З. Гайдукова^{1,2}, академик РАН В.И. Мазуров^{1,2}, к.м.н. О.В. Инамова^{1,2},
А.Ю. Фонтуренко^{1,2}, Д.Б. Алиев², Я.А. Лейнеман¹, Е.А. Корнилова¹, А.А. Шаповалов³,
И.М. Нагирняк³

¹ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

²СПб ГБУЗ «КРБ № 25», Санкт-Петербург

³ООО «Тех/ЛАБ», Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Введение: системная красная волчанка (СКВ) является заболеванием, медико-социальная значимость которого определяется снижением качества жизни пациентов и высокой смертностью по причине прямого повреждающего действия болезни на организм пациента и в связи с увеличением частоты коморбидных состояний. Способно ли внедрение новых подходов к диагностике СКВ и лечению пациентов значимо изменить активность болезни и частоту встречаемости коморбидных заболеваний в указанной популяции, в настоящий момент неизвестно.

Цель исследования: провести сравнительный анализ активности заболевания и структуры коморбидных заболеваний в когортах пациентов с СКВ, диагностированной в периоды с 2000 по 2009 г. и с 2010 по 2019 г.

Материал и методы: изучены демографические, клинические, лабораторные данные и коморбидные состояния пациентов с СКВ, наблюдавшихся в СПб ГБУЗ «КРБ № 25» с диагнозом, верифицированным в периоды с 01.01.2000 по 31.12.2009 («историческая» когорта) и с 01.01.2010 по 31.12.2019 («современная» когорта).

Результаты исследования: установлено, что, несмотря на различия в подходах к диагностике, наблюдению и лечению пациентов с СКВ, основные демографические, клинические, лабораторные показатели, а также структура коморбидных состояний в обеих когортах сопоставимы. Остается высоким число пациентов, не достигших низкой активности болезни или ремиссии (44,4% и 47,1% пациентов в «исторической» и «современной» когортах соответственно имеют индекс активности SLEDAI-2K >4), а также пациентов с изменением функций жизненно важных органов и коморбидностью. Крайне редко встречается бесстероидная ремиссия, 76% пациентов продолжают принимать преднизолон в дозах, превышающих 7,5 мг/сут.

Заключение: изменение тактики ведения пациентов с СКВ на протяжении двух последовательных десятилетий не привело к значимому изменению показателей активности болезни. Встречаемость коморбидных заболеваний в указанные периоды времени также не претерпела существенных изменений — остается высокой частота сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска их развития. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости поиска новых подходов к лечению СКВ, способных обеспечить снижение использования глюкокортикоидов при сохранении минимальной активности болезни.

Ключевые слова: системная красная волчанка, активность, коморбидные заболевания, лечение, глюкокортикоиды.

Для цитирования: Гайдукова И.З., Мазуров В.И., Инамова О.В. и др. Активность болезни и коморбидные заболевания у больных системной красной волчанкой — что изменилось за два десятилетия? РМЖ. 2021;7:13–16.

ABSTRACT

Disease activity and comorbidities in patients with systemic lupus erythematosus — what has changed in two decades?

I.Z. Gaydukova^{1,2}, V.I. Mazurov^{1,2}, O.V. Inamova^{1,2}, A.Yu. Fonturenko^{1,2}, D.B. Aliyev², Ya.A. Leineman¹, E.A. Kornilova¹,
A.A. Shapovalov³, I.M. Nagirnyak³

¹I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg

²St. Petersburg Clinical Rheumatology Hospital No. 25, St. Petersburg

³TechLab LLC, St. Petersburg

Background: systemic lupus erythematosus (SLE) is a disease which medical and social significance is determined by a decrease in the life quality of patients and high mortality (due to the direct damaging disease action on the patient's body), as well as an increase in the comorbidities incidence. It is currently unknown whether the introduction of new approaches to the SLE diagnosis and treatment of patients can significantly change the disease activity and the comorbidities incidence in this population.

Aim: to conduct a comparative analysis of disease activity and comorbidities structure in the patient cohort with SLE diagnosed from 2000 to 2009 and 2010 to 2019.

Patients and Methods: demographic, clinical, laboratory data and comorbid conditions of patients with SLE observed in the St. Petersburg Clinical Rheumatology Hospital No. 25 (whose diagnosis was verified in the periods from 01.01.2000 to 31.12.2009 («history» cohort) and from 01.01.2010 to 31.12.2019 («current» cohort)) were studied.

Results: despite the differences in approaches to the diagnosis, follow-up and treatment of patients with SLE, it was found that the main demographic, clinical, laboratory indicators, as well as the structure of comorbid conditions in both cohorts were comparable. The number of

patients who have not achieved low disease activity or remission remained high (44.4% and 47.1% of patients in the «history» and «current» cohorts, respectively, had SLEDAI-2K > 4), as well as patients with changes in the vital organs functions and comorbidity. Non-steroidal remission was extremely rare, 76% of patients continued to take prednisolone in doses exceeding 7.5 mg/day.

Conclusion: the change in the patient management with SLE for two consecutive decades did not lead to a significant change in the disease activity indicators. The incidence of comorbidities in the indicated periods also did not undergo significant changes: the incidence of cardiovascular diseases and risk factors for their development still remains high. The results obtained indicate the need to search for new approaches to SLE treatment that can reduce glucocorticoids use while maintaining minimal disease activity.

Keywords: systemic lupus erythematosus, activity, comorbidities, treatment, glucocorticoids.

For citation: Gaydukova I.Z., Mazurov V.I., Inamova O.V. et al. Disease activity and comorbidities in patients with systemic lupus erythematosus — what has changed in two decades? RMJ. 2021;7:13–16.

ВВЕДЕНИЕ

Первые десятилетия XXI века явились периодом бурного развития ревматологии, значительного прогресса в понимании патогенеза аутоиммунных заболеваний, а также внедрения в практическую деятельность новых критериев диагностики и оценки активности ревматических болезней, генно-инженерных биологических препаратов [1–4]. Указанные изменения затронули и системную красную волчанку (СКВ) — аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, при котором наблюдаются значительное снижение качества жизни пациентов и высокая смертность по сравнению с общей популяцией [1–4]. Внедрение новых подходов к диагностике болезни и применение глюкокортикоидов (ГК), аминохинолиновых, цитостатических и генно-инженерных биологических препаратов позволило уменьшить смертность среди пациентов с СКВ с тяжелым или жизнеугрожающим повреждением центральной нервной системы, почек и/или системы крови. Однако указанные меры не привели к увеличению числа лиц с бесстероидной ремиссией, а длительная (годами и десятилетиями) лекарственная нагрузка, в том числе ГК, привела к увеличению бремени коморбидных состояний, ассоциированных как со снижением качества жизни, так и с увеличением «поздней» летальности вследствие инфекций, опухолей, метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний [5–7]. Например, в Испании в период с 1984 по 2018 г. зафиксировано увеличение смертности пациентов с СКВ с наметившейся минимальной тенденцией к ее уменьшению с 2019 г. [8].

С учетом перечисленных причин изменение профиля пациентов с СКВ, произошедшее за последние два десятилетия, представляет клинический и научный интерес.

Цель исследования: провести сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей, индексов активности и коморбидных заболеваний в когортах пациентов с СКВ, диагностированной в периоды с 2000 по 2009 г. и с 2010 по 2019 г.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Из 999 человек, включенных в регистр пациентов с СКВ, созданный на базе облачной системы Галенос (ООО «ТехЛаб») в СПб ГБУЗ «КРБ № 25», были отобраны данные 314 пациентов, соответствующие требованиям запланированного анализа. Диагноз СКВ, по условию исследования, должен быть верифицирован лечащим врачом на основании критериев СКВ, разработанных в 1997 г. Американской коллегией ревматологов (American College of Rheumatology, ACR). В исследование включали пациентов, которым диагноз был подтвержден в период с 01.01.2000 по 31.12.2019. В базу данных не включали пациентов с неполным набором данных (отсутствие пяти и более показателей).

Критерии включения в регистр: наличие информированного согласия пациента на включение обезличенных демографических, клинических и лабораторных данных в регистр; диагноз СКВ, верифицированный в соответствии с критериями ACR; возраст более 18 лет на момент включения данных в регистр; согласие на статистическую обработку полученных обезличенных данных и их представление в виде публикаций и докладов.

Сведения, полученные из карт с ограничением свободы волеизъявления и лиц, не способных понять задачи и цели исследования, в регистр не включали.

Данные регистра были обезличены, что препятствовало распознаванию отдельного пациента как личности.

Регистр соответствует требованиям информационной безопасности, Федеральному закону о персональных данных и требованиям национального законодательства по сохранению врачебной тайны.

Исследование было одобрено локальными комитетами по этике ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России и СПб ГБУЗ «КРБ № 25» (Санкт-Петербург).

Оценка активности СКВ включала расчет индекса активности SLEDAI-2K [9]. В регистр включали информацию о титре антинуклеарных антител (антинуклеарного фактора) и уровне антител к двухспиральной ДНК.

Собирали информацию о коморбидных заболеваниях пациента и их лечении. В статистический анализ включали данные визита, наиболее близкого к дате окончания периода наблюдения для когорты, к которой был отнесен пациент.

Статистический анализ проводили с использованием пакета программного обеспечения Statistica 8.0 (StatSoftInc, США). Характер распределения данных оценивали графическим методом и с использованием критерия Шапиро — Уилка. В случае нормального распределения признака его описывали как среднее \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$). При распределении данных, отличном от нормального, применяли критерий χ^2 . Различия и взаимосвязи считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Демографические, клинические, лабораторные характеристики пациентов с СКВ и частота сопутствующих заболеваний в «исторической» и «современной» когортах статистически значимо не различались ($p > 0,05$) (табл. 1).

Лечение пациентов за прошедшие 20 лет изменилось — увеличилось число пациентов, принимающих гидроксихлорохин и статины, уменьшилось число пациентов с СКВ, получающих циклоспорин А (табл. 2). Все пациенты с СКВ принимали ГК, в «современной» когорте средние дозы преднизолона были ниже, чем в «исторической» когорте. Средняя суточная доза ГК в преднизолоновом

Таблица 1. Демографические, клинико-лабораторные особенности и частота коморбидных заболеваний у пациентов с СКВ

Параметр	«Историческая» когорта (n=72)	«Современная» когорта (n=242)
Возраст (M±SD), лет	47,03±12,32	45,98±14,39
Женщины, n (%)	63 (87,5)	203 (83,88)
Длительность симптомов (M±SD), лет	3,1±3,1	2,95±3,01
SLEDAI-2K(M±SD), у. е.	6,42±3,1	5,98 ±2,1
SLEDAI-2K >4, n (%)	32 (44,44)	114 (47,1)
Повышение антинуклеарного фактора, %	98	82*
Повышение титра антител к двухспиральной ДНК, %	92	76
Коморбидные заболевания, n (%):		
артериальная гипертензия	57 (79,16)	203 (83,88)
ХСН I-IV ФК	23 (31,94)	81 (33,47)
инфаркт миокарда в анамнезе	3 (4,17)	9 (3,71)
нарушения ритма и проводимости	34 (47,22)	92 (38,01)
стенокардия напряжения I-III ФК	4 (5,56)	10 (4,13)
тромбозы в анамнезе	7 (9,72)	20 (8,26)
ТЭЛА	2 (2,78)	6 (2,47)
транзиторная ишемическая атака в анамнезе	3 (4,16)	8 (3,3)
ОНМК	8 (11,1)	23 (9,51)
дислипидемия	67 (93,05)	235 (86,79)
ожирение (ИМТ ≥30 кг/м ²)	18 (25)	83 (30,51)
нарушение толерантности к глюкозе	9 (12,5)	35 (14,46)
сахарный диабет 2 типа	7 (9,72)	22 (9,09)
бронхиальная астма	4 (5,56)	8 (3,3)
ХОБЛ	2 (2,78)	8 (3,3)
МКБ	7 (9,72)	23 (9,51)
хронический пиелонефрит	12 (16,67)	54 (22,31)
хроническая болезнь почек С1-С4 стадии	43 (59,72)	156 (64,46)
гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	6 (8,33)	20 (8,26)
хронический гастрит	57 (79,16)	181 (74,79)
язвенная болезнь желудка / двенадцатиперстной кишки	23 (31,94)	79 (32,64)
хронический панкреатит	2 (2,77)	18 (7,43)
желчнокаменная болезнь	5 (6,9)	24 (9,97)
неалкогольная жировая болезнь печени	2 (2,77)	9 (3,18)
воспалительные заболевания кишечника	0	2 (0,82)

Примечание. ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии в анамнезе, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, ИМТ — индекс массы тела, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, МКБ — мочекаменная болезнь. Здесь и в табл. 2: * — $p < 0,05$.

Таблица 2. Лечение пациентов с СКВ

Препарат	«Историческая» когорта (n=72), n (%)	«Современная» когорта (n=242), n (%)
ГК	72 (100)	238 (98,34)
Метотрексат	12 (16,66)	43 (17,76)
Азатиоприн	13 (18,056)	39 (16,11)
Микофенолата мофетил	-	28 (11,57)
Циклоспорин А	10 (13,88)	17 (7,06)*
Гидроксихлорохин	46 (63,89)	225 (92,98)*
Циклофосфамид	9 (12,5)	21 (8,6)
Ритуксимаб	3 (4,1)	14 (5,7)
Белимумаб	-	5 (2,06)
Антиагреганты	38 (52,78)	148 (61,15)
Антикоагулянты	5 (6,99)	46 (19)*
АИР	-	8 (3,3)
β-адреноблокаторы	18 (25)	121 (50)
БКК	24 (33,34)	101 (41,73)
БРА	-	38 (15,7)
Диуретики	15 (20,83)	45 (18,5)
иАПФ	44 (61,11)	201 (73,89)
Нитраты	8 (11,11)	28 (11,57)
Статины	4 (5,55)	46 (20)*
ПССС	15 (20,83)	39 (16,11)

Примечание. АИР — антагонисты имидазолиновых рецепторов, БКК — блокаторы кальциевых каналов, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ПССС — пероральные сахароснижающие препараты.

ОБСУЖДЕНИЕ

Системная красная волчанка — заболевание, при котором крайне редко в реальной клинической практике удается достигнуть ремиссии, обозначенной Европейским альянсом противоревматических ассоциаций EULAR в качестве основной цели лечения СКВ [3, 4]. Согласно современным представлениям ремиссией следует считать состояние, при котором индекс SLEDAI не превышает 4 баллов у пациента, принимающего гидроксихлорохин и не получающего ГК. В нашей выборке подобных пациентов было 4 из 242.

Вместе с тем следует отметить, что прогресс, достигнутый в течение последних десятилетий, несомненен. При лечении острых и тяжелых форм СКВ мощное иммуносупрессивное анти-В-клеточное лечение, применение циклофосфамида, мофетила микофенолата и других препаратов у пациентов с тяжелым или острым течением СКВ обеспечивает предотвращение «ранней» смертности по причине жизнеугрожающего аутоиммунного повреждения органов и тканей. В то же время подавляющее число (>80%) пациентов с СКВ в дебюте заболевания демонстрируют легкие или среднетяжелые его формы, при которых

эквиваленте составила $18,7 \pm 14,1$ мг в «исторической» когорте и $15,1 \pm 13,89$ мг в «современной» когорте ($p < 0,05$). Доза ГК менее 7,5 мг/сут назначена 64 (26,44%) пациентам «современной» когорты и 11 (15,2%) пациентам «исторической» когорты ($p < 0,05$).

указанная выше активная тактика неприменима [1–4]. Важным представляется тот факт, что легкие и среднетяжелые формы СКВ, не являясь жизнеугрожающими, склонны к рецидивирующему, прогрессирующему и резистентному к лечению течению, которое приводит к постепенному повреждению жизненно важных органов лекарственного и аутоиммунного генеза, прогрессирующему снижению качества жизни и увеличению числа коморбидных заболеваний. Несмотря на отсутствие исходно тяжелого повреждения органов и тканей, большинство пациентов со среднетяжелыми формами СКВ не достигают низкой активности, в связи с чем не могут отказаться от приема ГК и цитостатиков [5–8]. Зачастую достигнутая низкая активность краткосрочна и сменяется очередным обострением. Следствием постепенного повреждения органов и тканей у пациентов с легкими и среднетяжелыми формами СКВ является так называемая «поздняя» летальность, которая чаще всего обусловлена сердечно-сосудистыми событиями или инфекционными заболеваниями.

Одним из основных факторов риска прогрессирования атеросклеротического и инфекционных процессов при СКВ считают ГК, длительное применение которых чревато многими другими нежелательными реакциями (остеопороз, язвообразование, стероидный сахарный диабет и др.). Было бы неправильным считать ГК единственной причиной сохранения повышенной летальности при СКВ и отрицать, что аутоиммунная активация В-клеточного звена иммунитета, патологическая активность нейтрофилов и интерферонов I типа не оказывают прямого негативного влияния на сосудистую стенку при этом заболевании. Не случайно СКВ, вне зависимости от активности болезни, считают независимым фактором сердечно-сосудистого риска в ряде расчетных сердечно-сосудистых индексов (например, индекса QRISK3).

Представленное нами исследование, как и некоторые зарубежные работы, показывает, что современная цитостатическая терапия не способна обеспечить бесстероидную ремиссию СКВ в подавляющем большинстве случаев [8]. По нашим данным, практически все пациенты с СКВ продолжают принимать ГК, причем 76% из них принимают более 7,5 мг преднизолона в сутки. Имеющиеся позитивные изменения в лечении не привели к уменьшению числа коморбидных заболеваний, среди которых особое место занимают сердечно-сосудистые заболевания. Так, S. Ajeganova et al. [10] показали, что вероятность сердечно-сосудистого события у пациента с СКВ в течение 10 лет втрое превышает таковую у человека без СКВ, имеющих сопоставимые факторы сердечно-сосудистого риска. Полученные в ходе последних 10 лет результаты по лечению СКВ нельзя считать удовлетворительными, несмотря на достигнутый прогресс в виде некоторого уменьшения нагрузки ГК и увеличения числа пациентов, получающих аминоксинолины и статины. Очевидно, что одним из способов уменьшения кардиоваскулярного риска при СКВ служит контроль за активностью заболевания, в том числе у пациентов без жизнеугрожающих изменений органов и тканей. Одной из патогенетически обоснованных альтернатив в лечении СКВ, направленном на достижение стойкой бесстероидной ремиссии, следует считать применение ингибиторов интерферонов и ингибиторов тирозин- или янус-киназ [11–13]. Если особенности влияния блокаторов янус-киназ на сосудистую стенку при СКВ нуждаются в изучении, то блокада интерферонов I типа в эксперименте и клини-

ческих исследованиях (анифролумаб, подан к регистрации в Минздрав России) продемонстрировала не только возможность контроля над мышечно-скелетными и кожными проявлениями СКВ [14], которые могут нарушать качество жизни пациента, оставаясь резистентными к стандартному лечению, но и способность улучшать цитокиновый профиль, ассоциированный с сосудистой дисфункцией. Плейотропным эффектом ингибирования интерферонов I типа ряд авторов считает их позитивное влияние на сердечно-сосудистые и метаболические проявления у больных с СКВ [15]. Так, в исследовании II фазы MUSE K.A. Casey et al. [15] показали, что анифролумаб в дозе 300 мг/сут значительно уменьшает дисрегуляцию нейтрофилов, а также концентрацию фактора некроза опухоли α и интерлейкина-10, что может служить патогенетической основой наблюдаемого при блокаде интерферонов I типа уменьшения дисфункции эндотелия.

Таким образом, есть все основания считать, что поставленная EULAR цель лечения СКВ в реальной практике достигается редко, а подходы, применявшиеся для лечения СКВ в течение последних десятилетий, не привели к значимому изменению профиля пациентов, а следовательно, разрабатываемые в настоящий момент способы медикаментозного лечения СКВ должны быть направлены на достижение ремиссии, при которой минимальная выраженность аутоиммунного воспаления и отсутствие глюкокортикоидной терапии будут способствовать значимому снижению рисков неблагоприятных исходов у пациентов указанной популяции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

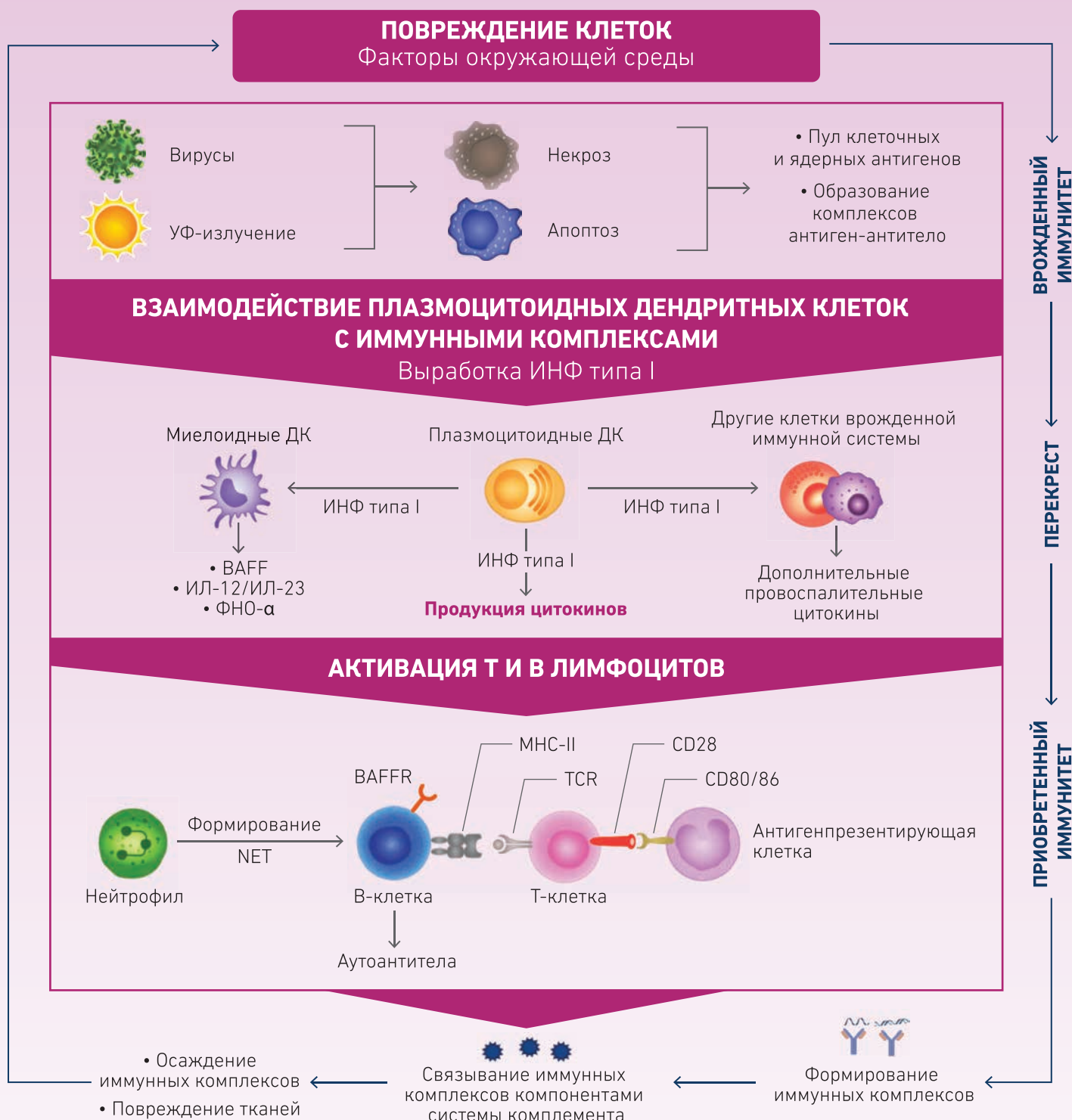
Изменение тактики ведения пациентов с СКВ на протяжении двух последних десятилетий не привело к значимому изменению показателей активности СКВ — более 44% пациентов имеют индекс активности SLEDAI-2K >4, а 76% пациентов принимают ГК в дозах, превышающих 7,5 мг преднизолона в сутки. Встречаемость коморбидных заболеваний также не претерпела существенных изменений — она остается высокой у сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска их развития. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости поиска новых подходов к лечению СКВ, способных обеспечить снижение использования ГК при сохранении минимальной активности болезни.

Литература

1. Fanouriakis A., Tziolos N., Bertsias G., Boumpas D.T. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(1):14–25. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218272.
2. Трофимов Е.А., Нестерович И.И., Лейнман Я.А. Системная красная волчанка. В кн. Мазуров В.И., ред. Клиническая ревматология: руководство для врачей. 3-е изд. М.: Е-нот; 2021: 231–251. [Trofimov E.A., Nesterovich I.I., Leineman Ya.A. Systemic lupus erythematosus. In: Mazurov V.I., ed. *Clinical Rheumatology: A Guide for Physicians*. 3rd ed. M.: E-noto; 2021: 231–251 (in Russ.).]
3. Fanouriakis A., Kostopoulou M., Alunno A. et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(6):736–745. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215089.
4. Van Vollenhoven R.F., Mosca M., Bertsias G. et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):958–967. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-205139.
5. Singh R.R., Yen E.Y. SLE mortality remains disproportionately high, despite improvements over the last decade. *Lupus.* 2018;27(10):1577–1581. DOI: 10.1177/0961203318786436.
6. Pego-Reigosa J.M., Nicholson L., Pooley N. et al. The risk of infections in adult patients with systemic lupus erythematosus: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(1):60–72. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa478.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Плазмоцитоподобные дендритные клетки и интерферон типа I играют ведущую роль в иммунопатогенезе системной красной волчанки



BAFF (B-cell activating factor) – фактор активации В-клеток; BAFFR (BAFF receptor) – BAFF-рецептор; CD (cluster of differentiation) – кластер дифференцировки; ДК – дендритная клетка; ИНФ – интерферон; ИЛ – интерлейкин; MHC-II (major histocompatibility complex II) – главный комплекс гистосовместимости класса II; NET (neutrophil extracellular trap) – нейтрофильные внеклеточные ловушки; TCR (T cell receptor) – рецептор Т-клеток; ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа; УФ – ультрафиолет.
1. Kim J-M et al. Int J Mol Sci. 2015;16(6):14158-14170. 2. Rönnblom L, Elkon KB. Nat Rev Rheumatol. 2010;6(6):339-347. 3. Wahren-Herlenius M, Dörner T. Lancet. 2013;382(9894):819-831. 4. Dennis GJ. Clin Pharmacol Ther. 2012;91(1):143-149. 5. Rönnblom L. Upsala J Med Sci. 2011;116(4):227-237.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Если Вам стало известно о подозреваемых нежелательных реакциях, связанных с лекарственным препаратом «АстраЗенека», пожалуйста, сообщите об этом в медицинский отдел компании по контактам, указанным ниже. Safety.Russia@astrazeneca.com или информационный ресурс «Сообщение о нежелательном явлении» компании «АстраЗенека» <https://aereporting.astrazeneca.com>.

Адрес: 123112, Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр.1, 30 этаж Бизнес-центр «ОКО».
Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98. www.astrazeneca.ru, www.az-most.ru
RU-9942. Дата одобрения: 19.04.2021. Дата истечения: 18.04.2023