

Длительная терапия больных с тяжелым течением акне: выбор доз и схем приема системного изотретиноина

А.Л. Бакулев, С.С. Кравченя, А.Н. Платонова, И.А. Игонина

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России
410012, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

Приводятся современные данные о применении системного ретиноида изотретиноина на основе системы Lidose в лечении больных с тяжелыми формами акне. Обсуждаются вопросы оптимизации суточной дозы изотретиноина с учетом долгосрочной клинической эффективности и безопасности проводимой терапии. Приводятся результаты собственного исследования, демонстрирующие возможность выбора преимущественно больших, либо малых доз системного изотретиноина в зависимости от длительности предпринятого лечения.

Ключевые слова: **акне, системная терапия, тяжесть заболевания, изотретиноин, Lidose, эффективность, безопасность.**

Контактная информация: al_ba05@mail.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2014; (1): 81—88.

Long-term therapy of severe acne: selection of doses and administration schemes for systemic isotretinoin

A.L. Bakulev, S.S. Kravchenya, A.N. Platonova, I.A. Igonina

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky
Bolshaya Kazachiya str., bldg 112, Saratov, 410012, Russia

The article presents current data on the application of a systemic retinoid, isotretinoin, on the basis of the Lidose system for the treatment of patients with severe forms of acne. It also discusses issues of optimization of the daily dose of isotretinoin taking into consideration long-term clinical efficacy and safety of the therapy. The article presents the results of the authors' study demonstrating the possibility to select mainly large or small doses of systemic isotretinoin depending on the treatment duration.

Key words: **acne, systemic therapy, severity of the disease, isotretinoin, Lidose, efficacy, safety.**

Corresponding author: al_ba05@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2014; 1: 81—88.

■ Системные ретиноиды в настоящее время являются ключевыми терапевтическими средствами для лечения акне. Эти лекарственные препараты эффективно влияют на все основные звенья патогенеза акне — эффективно подавляют продукцию кожного сала, устраняют фолликулярный гиперкератоз, уменьшают колонизацию и патогенность пропионокислых бактерий, а также воспалительный процесс в пило-себоцитарном комплексе.

Изотретиноин традиционно широко применяется для лечения больных с тяжелыми формами акне. В последние годы появились многочисленные клинические данные, свидетельствующие о возможности более широкого использования пероральных форм синтетических аналогов витамина А. Так, показана целесообразность использования длительной системной терапии препаратами данной группы при среднетяжелых акне, при которых несколько видов терапии были неэффективны; при папулопустулезных акне, при которых дважды или трижды отмечался хороший терапевтический эффект от стандартной терапии, однако быстро развивался рецидив заболевания после ее отмены; при акне со склонностью к образованию рубцов; при акне с сопутствующей депрессией или дисморфофобией; у женщин с симптомами периферической гиперандрогении совместно с антиандрогенными препаратами; при выраженной и труднокупируемой себорее [1, 2].

Эффективность длительной курсовой терапии системными ретиноидами связана с уникальной способностью препаратов данной терапевтической группы существенно уменьшать размер сальных желез за счет индуцированного апоптоза не только самих себоцитов, но и их стволовых клеток. Учитывая хронический характер течения акне, последнее обстоятельство представляется особенно ценным и становится возможным при условии достижения пациентом так называемой курсовой кумулятивной дозы, определяемой для каждого конкретного препарата изотретиноина инструкцией к его применению [3].

Обычно курс терапии системными ретиноидами у больных тяжелыми акне в адекватных дозах продолжается не менее 6—8 мес. Слишком ранняя отмена изотретиноина в ряде случаев может способствовать развитию рецидива акне и стать причиной неза заслуженной дискредитации данного лекарственного средства в глазах как специалистов, так и самих пациентов [1, 2].

В настоящее время установлены следующие предикторы возможного рецидива дерматоза: ранняя отмена системной терапии изотретиноином на фоне сохраняющихся эфлоресценций акне; наличие большого числа макрокомедонов; чрезмерная себорей после прекращения системной терапии ретиноидами; курение; дебют акне до 14-летнего возраста; дебют акне у женщин в возрасте 25 лет и старше; наличие синдрома поликистозных яичников [4—9].

Вместе с тем длительное системное применение синтетических ретиноидов часто сопровождается развитием ряда местных и (или) системных нежелательных явлений в организме больных. Специалистам приходится корректировать суточную дозу изотретиноина путем ее снижения на 25—75% от исходной, а в ряде случаев — отказываться от дальнейшего применения данного лекарственного средства. Однако последнее является непреодолимым препятствием для достижения пациентом необходимой суммарной курсовой кумулятивной дозы препарата и в конечном итоге может приводить к рецидиву заболевания у пациента [10, 11].

В таких случаях в качестве возможной альтернативы разработана схема применения малых доз изотретиноина, позволяющих, с одной стороны, контролировать течение клинически значимых акне у пациента, а с другой — избежать развития возможных нежелательных явлений в организме [12, 13].

В современных условиях специалистам важно определиться с возможной длительностью такой терапии прежде всего у больных с тяжелыми акне. В настоящее время опубликованы результаты двойного слепого, плацебо-контролируемого 42-недельного исследования эффективности и безопасности малых доз изотретиноина у пациентов с упорным течением акне, продемонстрировавшие высокую эффективность и приемлемую безопасность такой терапии. Имеются рекомендации по ежедневному назначению пациентам с тяжелыми акне 10—20 мг изотретиноина внутрь в срок до 12 мес. Данная методика позволяет пациентам достичь необходимой курсовой кумулятивной дозы препарата, стойкого терапевтического результата на фоне высокой безопасности проводимого лечения [14].

Другим важным аспектом практического применения системного изотретиноина является необходимость приема лекарственного препарата совместно с пищей, богатой жирами. Только в этом случае из кишечника в кровь абсорбируется такое количество активного вещества, которое позволяет создать необходимую терапевтическую концентрацию изотретиноина в плазме крови. Приверженность пациента к совместному приему данного лекарственного препарата с продуктами питания с высоким содержанием жиров является очень важным фактором с точки зрения эффективности терапии. В этой связи противоречивые пищевые привычки во время курса терапии системными ретиноидами могут в конечном счете привести к неустойчивости плазменных концентраций изотретиноина и оказать неблагоприятное влияние на результаты терапии [15—18].

Поэтому современным трендом является использованию изотретиноина в виде капсул, содержащих жидкие (полужидкие) липидные эксципиенты, о чем свидетельствуют факты одобрения FDA (США)

и Минздравом Канады специальной системы Lidose в 2012 г. с показаниями для лечения тяжелых, узловых, конглобатных и иных воспалительных акне, в том числе протекающих упорно. Система Lidose обеспечивает необходимые условия для эффективного и быстрого всасывания заявленной в капсуле дозы лекарственного препарата в кишечнике [19].

К настоящему времени опубликован ряд исследований, демонстрирующих высокую эффективность и безопасность не только краткосрочной терапии изотретиноином — Lidose, но и его долгосрочного применения. В частности, в масштабном двойном слепом рандомизированном контролируемом 20-недельном клиническом исследовании с участием 925 пациентов в возрасте от 12 до 54 лет с тяжелыми, рецидивирующими акне подтверждены высокая эффективность и безопасность применения изотретиноина с жирорастворимой основой Lidose [19—23]. В настоящее время в России также зарегистрирован и применяется специалистами системный изотретиноин, базирующийся на основе системы Lidose (Акнекутан*).

Изучение дозозависимых эффектов продолжительной терапии системным ретиноидом на основе Lidose в различных временных интервалах представляется весьма актуальным с точки зрения реальной клинической практики.

Целью настоящего исследования явилось изучение сравнительной эффективности и безопасности длительного применения высоких и низких доз изотретиноина у больных акне тяжелой степени.

Материал и методы

В клинике кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России мы наблюдали 36 больных с акне в возрасте от 18 до 32 лет. Женщин было 20 (55,5%); мужчин — 16 (44,5%). У всех участников исследования акне манифестировали в пубертатном возрасте. Однако у 8 (22,2%) пациентов экзацербация дерматоза пришла на возраст 13—15 лет, а у остальных наблюдавшихся лиц впервые возникла в возрасте 16 лет и старше; 4 (11,1%) участника исследования были в возрасте 25—32 года и длительно страдали рецидивирующим акне.

Критериями включения в исследования являлись: наличие тяжелых акне без флюктуации элементов сыпи, согласие пациента.

Критериями исключения были: наличие в анамнезе указаний на прием препаратов системного изотретиноина и антиандрогенов в течение последних 12 мес.; факт применения системных антибиотиков

либо топических ретиноидов в течение последних 2 мес.; наличие аденогенитального синдрома или синдрома поликистозных яичников; наличие клинически значимых изменений со стороны гематологического и (или) биохимического анализов крови; легкая или среднетяжелая форма акне; беременность; наличие хронической печеночной недостаточности или синдрома Жильбера.

У всех наблюдавшихся больных с тяжелой формой угрей высыпания на коже лица и верхней трети груди и спины были представлены множественными невоспалительными (открытые и закрытые комедоны) и воспалительными (папулопустулезные элементы, болезненные узлы и кисты) эффоресценциями, ассоциированными с выраженной себореей. При этом у большинства пациентов — 29 (80,5%) констатировали 6—15 узловых и кистозных элементов в сочетании с множественными иными воспалительными и невоспалительными проявлениями дерматоза. В 4 (19,5%) случаях в клинической картине доминировали преимущественно узловато-кистозные эффоресценции.

Ранее пациенты получали системную антибактериальную терапию, топические ретиноиды, антибиотики, бензоилпероксид и (или) их комбинацию.

В соответствии с дизайном нашего исследования все пациенты случайным образом были разделены на две группы.

Пациенты 1-й группы ($n = 18$) в первые 8 нед. лечения получали системный изотретиноин Акнекутан, (производитель JADRAN Galenski Laboratorij d.d., Хорватия) в суточной дозе 1 мг на 1 кг массы тела. Далее они использовали препарат на 9—24-й неделе в среднесуточной дозе 0,75 мг/кг, на 25—26-й неделе — соответственно в дозе 0,3 мг/кг. В сроки 27—52 нед. пациенты данной группы не получали системный изотретиноин, вместе с тем оставались под наблюдением специалиста.

Пациенты 2-й группы ($n = 18$) в первые 4 нед. получали лечение этим же системным изотретиноином по аналогичной схеме из расчета 1 мг на 1 кг массы тела в сутки. Далее они переходили на поддерживающую терапию малыми дозами изотретиноина с использованием фиксированной дозировки препарата 16 мг в сутки длительностью 52 нед.

Обе схемы назначения системного изотретиноина позволяли достичь курсовой кумулятивной дозы данного лекарственного препарата, предусмотренной инструкцией по его применению, что должно было обеспечить достижение оптимального терапевтического эффекта от проведения вышеназванного курсового лечения.

Оценку тяжести и распространенности заболевания в обеих группах наблюдавшихся лиц проводили с помощью Acne Dermatology Index (ADI), учитывающего число невоспалительных и воспалительных акне

* В Бельгии препарат зарегистрирован под торговым названием Isosupra Lidose и производится компанией «Laboratoires SMB S.A.».

у обследуемого пациента. Индекс ADI рассчитывали на 0, 4, 12, 28, 36, 52-й неделях наблюдения.

При утяжелении течения акне по индексу ADI во время лечения или наблюдения дополнительно анализировали возможные предикторы обострения заболевания.

Динамическую оценку безопасности предпринятой терапии проводили с учетом возникновения возможных нежелательных явлений, а также с помощью исследования в периферическом кровотоке содержания триглицеридов, холестерина, аланин-, аспартатамино-трансфераз, гаммаглутамилтранспептидазы у наблюдавшихся лиц с акне.

Результаты и их обсуждение

В первые 4 нед. терапии в обеих группах пациентов констатировали однонаправленное снижение ($p < 0,05$) абсолютных значений индекса ADI (рис. 1), что свидетельствовало о сходном терапевтическом результате проводимой терапии системным изотретиноином в дозе 1 мг/кг в сутки. В эти сроки у всех пациентов регистрировали отчетливое снижение проявлений себореи, сопровождавшееся вначале некоторым обострением, а затем уменьшением выраженности воспалительных элементов акне, особенно папулопустулезного характера. У пациентов обеих групп одновременно констатировали развитие хейлита разной

степени выраженности, а также сухость слизистых оболочек. Несмотря на высокую суточную дозу изотретиноина, вышеназванные нежелательные явления не сопровождалось изменениями биохимических показателей крови (см. таблицу) и корректировались увлажняющими средствами для кожи и слизистых оболочек носа.

Несмотря на снижение суточной дозы изотретиноина, пациенты 1-й группы в сроки до 26 нед. демонстрировали поступательное уменьшение абсолютных величин индекса ADI на 90% от исходных значений, что клинически проявлялось исчезновением комедональной сыпи, уплощением и последующим разрешением воспалительных элементов акне, сопровождалось отчетливым уменьшением инфильтрации узловых элементов, стиханием воспалительного процесса в проекции кист и глобул. На этом фоне регистрировали сохранение явлений хейлита, сухости слизистых оболочек у всех пациентов, развитие ретиноидного дерматита — у 4 (22,2%), транзитное повышение активности трансаминаз или гаммаглутамилтранспептидазы — у 3 (16,6%) пациентов (рис. 2). Вышеназванные нежелательные явления не требовали коррекции дозы изотретиноина и назначения дополнительной терапии.

Во 2-й группе больных, получавших системный изотретиноин в фиксированной дозе 16 мг в сутки,

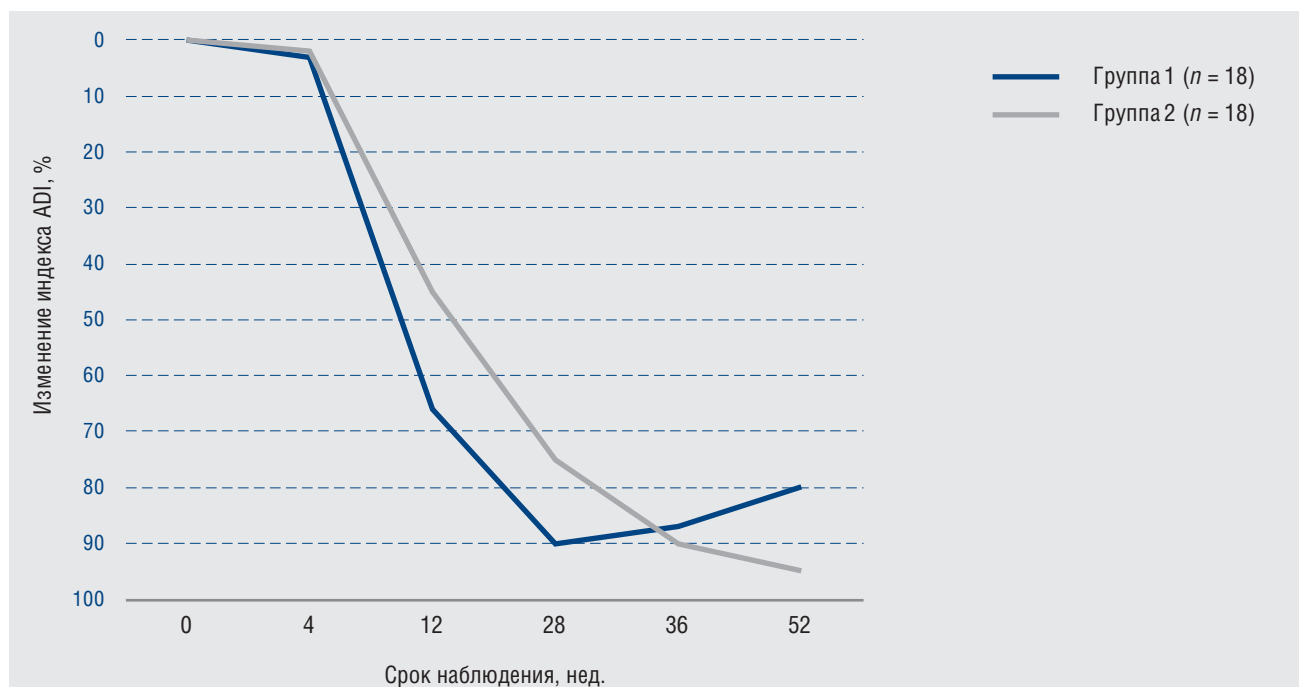


Рис. 1. Динамика индекса ADI в наблюдавшихся группах пациентов с акне

Таблица Динамика лабораторных показателей у пациентов с акне, получавших изотретиноин ($M \pm m$)

Показатель	Срок наблюдения, нед.	Группа 1 ($n = 18$)	Группа 2 ($n = 18$)	Доноры ($n = 20$)
Холестерин, мкмоль/л	0	3,8 ± 0,1	3,9 ± 0,9	3,7 ± 0,1
	4	4,7 ± 0,2	4,2 ± 0,1	
	12	4,6 ± 0,1	4,4 ± 0,5	
	28	3,9 ± 0,3	4,0 ± 0,3	
	36	3,8 ± 0,4	4,2 ± 0,4	
	52	4,1 ± 0,5	4,3 ± 0,4	
Триглицериды, мкмоль/л	0	1,8 ± 0,3	1,7 ± 0,02	1,7 ± 0,01
	4	1,9 ± 0,1	2,1 ± 0,04	
	12	1,8 ± 0,1	1,7 ± 0,06	
	28	2,1 ± 0,1	1,9 ± 0,07	
	36	2,0 ± 0,2	1,8 ± 0,05	
	52	1,8 ± 0,1	1,8 ± 0,08	
АСТ, Е/л	0	33 ± 0,5	32 ± 0,8	32 ± 0,5
	4	34 ± 0,9	33 ± 0,2	
	12	33 ± 0,7	32 ± 0,6	
	28	34 ± 0,8	34 ± 0,9	
	36	32 ± 0,6	32 ± 0,6	
	52	33 ± 0,1	32 ± 0,1	
АЛТ, Е/л	0	25 ± 0,5	24 ± 0,2	24 ± 0,8
	4	26 ± 0,8	25 ± 0,8	
	12	26 ± 0,1	25 ± 0,5	
	28	30 ± 0,1*	24 ± 0,4	
	36	25 ± 0,7	24 ± 0,2	
	52	23 ± 0,9	25 ± 0,7	
ГГТП, Е/л	0	29 ± 0,6	28 ± 0,7	28 ± 0,1
	4	28 ± 0,8	28 ± 0,4	
	12	32 ± 0,5*	29 ± 0,5	
	28	29 ± 0,3	29 ± 0,7	
	36	29 ± 0,7	29 ± 0,4	
	52	28 ± 0,8	29 ± 0,9	

Примечание. $p < 0,05$ ($*p < 0,01$) — сравнение группы пациентов, получавших изотретиноин, с группой доноров (здоровые). АСТ — аспартатаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; ГГТП — гаммаглутамилтранспептидаза.

в сроки до 26-й недели терапии динамика индекса ADI была менее отчетливой, однако достигла снижения на 75% у всех пациентов в данной группе. Вместе с тем побочные явления терапии были выраженными в меньшей степени и характеризовались лишь умеренными проявлениями ксероза красной каймы губ и сухостью слизистых оболочек. Такой режим терапии не приводил к нарушениям антитоксической функции печени и развитию иных нежелательных явлений лечения.

В связи с достижением курсовой кумулятивной дозы изотретиноина пациенты 1-й группы на 27-й неделе завершили прием системного ретиноида. В срок до 52-й недели в 3 (16,6%) случаях констатировали усиление себореи, сопровождавшееся появлением немногочисленных свежих папулопустулезных элементов акне, что потребовало дополнительного назначения топического адапалена. Новых нодулярных и глобулярных эффоресценций в данные сроки наблюдения отмечено не было (рис. 3).

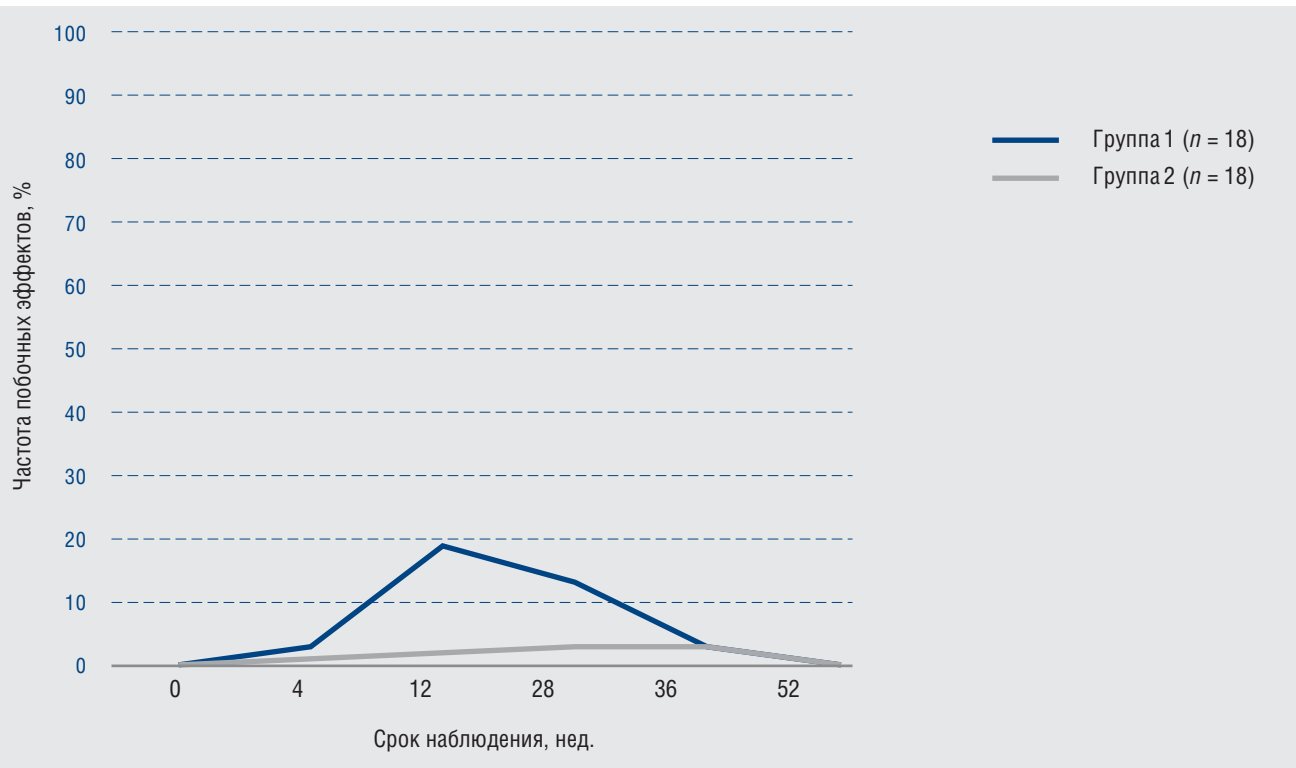


Рис. 2. Частота нежелательных явлений в наблюдавшихся группах пациентов с акне



a



б

Рис. 3. Пациентка М., диагноз: угри обыкновенные, тяжелое течение: *a* — до лечения; *б* — после лечения

Во 2-й группе индекс ADI продолжал снижаться, достигнув к 36-й неделе 90%. При этом новых нежелательных явлений терапии не регистрировали. В сроки 37—52 нед. индекс ADI не изменялся, демонстрируя стойкий отчетливый терапевтический результат (рис. 4). Лишь у одного пациента в эти сроки было отмечено развитие ретиноидного дерматита.

Представленные результаты эффективности и безопасности использования различных схем системной

терапии тяжелых акне свидетельствуют о «пластичности» изотретиноина, позволяющей выбирать оптимальную суточную дозу данного лекарственного препарата и длительность курсовой терапии. Стандартное использование больших доз изотретиноина позволило добиться хорошего терапевтического результата в сроки от 4 до 6 мес. на фоне приемлемой безопасности.

Применение небольших доз данного системного ретиноида в сроки до 12 мес. также эффективно спо-



а



б



в



г

Рис. 4. Пациент К., диагноз: угри обыкновенные, тяжелое течение: а, б — до лечения; в, г — после лечения

собствовало разрешению тяжелых акне, одновременно минимизируя развитие нежелательных явлений, влияющих на приверженность пациентов терапии.

Выводы

1. Различные (высокие и малые) терапевтические дозы системного изотретиноина были одинаково эффективными в лечении пациентов с тяжелыми формами акне. Ключевое значение с точки зрения эффективности имела продолжительность курса терапии у больных с учетом курсовой кумулятивной дозы данного лекарственного препарата. Использование стандартных высоких доз системного изотретиноина на основе Lidose позволило добиться стойкого положи-

тельного результата в сроки лечения до 26 нед. У пациентов, применявших более низкие дозы данного лекарственного средства, сходный стойкий терапевтический эффект наблюдался в более поздние сроки (36—52-я неделя терапии).

2. Длительное применение малых доз системного изотретиноина на основе системы Lidose у наблюдавшихся пациентов сопровождалось сходными, однако менее выраженными нежелательными эффектами проводимой терапии, зарегистрированными в инструкции по применению препарата, в сравнении с большими, лечившимися по схеме с использованием стандартно высоких доз данного лекарственного препарата. ■

Литература

- Nast A., Dreno B., Bettoli V. et al. European Evidence-based (S3) Guidelines for the Treatment of Acne. *J EADV* 2012; 26: 1: 1—29.
- Goodfield M.J.D., Cox N.H., Bowser A et al. Advice on the safe introduction and continued use of isotretinoin in acne in the U.K. 2010. *Br J Dermatol* 2010; 162: 1172—1179.
- Strauss J.S., Stranieri A.M. Changes in long-term sebum production from isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6: 751—6.
- Shahidullah M., Tham S.N., Goh C.L. Isotretinoin therapy in acne vulgaris: a 10-year retrospective study in Singapore. *Int J Dermatol* 1994; 33: 60—3.
- Stainforth J.M., Layton A.M., Taylor J.P. et al. Isotretinoin for the treatment of acne vulgaris: which factors may predict the need for more than one course? *Br J Dermatol* 1993; 129: 297—301.
- Zouboulis C.C. The truth behind this undeniable efficacy — recurrence rates and relapse risk factors of acne treatment with oral isotretinoin. *Dermatology* 2006; 212: 99—100.
- Bottomley W.W., Cunliffe W.J. Severe flares of acne following isotretinoin: large closed comedones (macrocomedones) are a risk factor. *Acta Derm Venereol* 1993; 73—74.
- Goulden V., Clark S.M., McGeown C. et al. Treatment of acne with intermittent isotretinoin. *Br J Dermatol* 1997; 137: 106—8.
- Harms M., Masouye I., Radef B. The relapses of cystic acne after isotretinoin treatment are age-related: a long-term follow-up study. *Dermatologica* 1986; 172: 148—53.
- Harms M., Duvanel T., Williamson C. et al. Isotretinoin for acne: should we consider the total cumulative dose. In: Marks R, Plewig G (eds). *Acne and Related Disorders*. London: Martin Dunitz 1989; 203—6.
- Rademaker M. Adverse effects of isotretinoin. A retrospective study of 1743 patients. *Australas J Dermatol* 2010; 51: 248—53.
- Plewig G., Dressel H., Pflieger M. et al. Low dose isotretinoin combined with tretinoin is effective to correct abnormalities of acne. *J Dtsch Dermatol Ges* 2004; 2: 31—45.
- Geissler S.E., Michelsen S., Plewig G. Very low dose isotretinoin is effective in controlling seborrhea. *J Dtsch Dermatol Ges* 2003; 1: 952—8.
- Rademaker M. Isotretinoin: dose, duration and relapse. What does 30 years of usage tell us? *Australas J Dermatol* 2013; 54: 157—162.
- Colburn W.A., Gibson D.M., Wiens R.E., et al. Food increases the bioavailability of isotretinoin. *J Clin Pharmacol* 1983; 23(11—12): 534—539.
- Hogan D.J., Strand L.M., Lane P.R. Isotretinoin therapy for acne: a populationbased study. *CMAJ* 1988 Jan 1; 138(1): 47—50.
- Cohen B., Evers S., Manske S., et al. Smoking, physical activity and breakfast consumption among secondary school students in a southwestern Ontario community. *Can J Public Health* 2003; 94(1): 41—44.
- Rampersaud G.C., Pereira M.A., Girard B.L., et al. Breakfast habits, nutritional status, body weight, and academic performance in children and adolescents. *J Am Diet Assoc* 2005; 105(5): 743—60.
- Laboratories S.M.B., Brussels, Belgium. Web site. Lidose. Available at: <http://www.smlab.be/index.php/formulation/lidose>. Accessed July 29, 2013.
- Webster G.F., Leyden J.J., Gross J.A. Comparative pharmacokinetic profiles of a novel isotretinoin formulation (isotretinoin-Lidose) and the innovator isotretinoin formulation: a randomized, 4-treatment, crossover study. *J Am Acad Dermatol* 2013 Aug 13.
- Gollnick H., Cunliffe W., Berson D., et al. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol* 2003 Jul; 49(1 Suppl): 1—37.
- Tan J., Knezevic S. Improving bioavailability with a novel isotretinoin formulation (isotretinoin-lidose). *Skin Therapy Lett.* 2013; 18(6): 1—3.
- Webster G., Leyden J., Gross J. Comparative pharmacokinetic profiles of a novel isotretinoin formulation (isotretinoin-Lidose) and the innovator isotretinoin formulation: A randomized, 4-treatment, crossover study. *JAAD* 2013; 69(5): 762—767.

об авторах:

А.Л. Бакулев — д.м.н., профессор, профессор кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России

С.С. Кравченя — к.м.н., зав. отделением клиники кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России

А.Н. Платонова — к.м.н., ассистент кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России

И.А. Игонина — к.м.н., ассистент кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России

Конфликт интересов

А.Л. Бакулев — получает нефинансовую поддержку от компании Ядран, не связанную с проведенным исследованием