Новини та перспективи дитячої ревматології

26 листопада 2021 року відбулася Друга конференція Асоціації дитячих ревматологів України з міжнародною участю, у рамках якої були розглянуті теоретичні та практичні питання етіології, діагностики, клінічних варіантів перебігу, тактики лікування та етапного спостереження дітей із системними васкулітами – однієї з найскладніших проблем дитячої ревматології. На конференції також обговорювалися сучасні підходи та світовий досвід розв'язання проблем розвитку, діагностики і лікування запалення в дитячому та підлітковому віці, удосконалення надання медичної допомоги при ревматичних захворюваннях у дітей.
Програма конференції включала лекції провідних вчених України – фахівців у галузі дитячої ревматології, що забезпечило високий освітній рівень заходу. Спеціалісти з різних регіонів України представили власні спостереження, які дозволили учасникам обмінятися інноваційними ідеями, знаннями та досвідом. У конференції взяли участь також молоді вчені, які розповіли про результати власних досліджень. Спікерами конференції стали завідувачка відділення кардіоревматології ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», д. мед. н., професор Л.Ф. Богмат, керівник клініки дитячої імунології та ревматології Західноукраїнського спеціалізованого дитячого медичного центру, д. мед. н., професор кафедри клінічної імунології та алергології Львівського НМУ ім. Данила Галицького Я.Є. Бойко, завідувачка кафедри педіатрії № 2 НУОЗ України ім. П.Л. Шупика, д. мед. н., професор Т.В. Марушко, завідувачка відділення дитячої ревматології та аутозапальних захворювань ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», д. мед. н., професор О.М. Муквіч та інші вельмишановні експерти галузі.

Практика призначення протиревматичних препаратів при інфекції SARS-CoV-2 стає усе більш поширеною. Досвід застосування імунобіологічної терапії при лікуванні COVID-19 має відображення в багатьох публікаціях. Постійно проводяться нові дослідження, які стосуються клінічної практики ведення пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, що вимагає вчасного оновлення рекомендацій у цій галузі. Також із розвитком доказової медицини змінюються підходи до діагностики та лікування ревматичних захворювань у педіатричній практиці. Зокрема, в рамках конференції відбувся сателітний симпозіум за підтримки компанії «Янсен», у рамках якого обговорювали тему ведення пацієнтів із ревматичними захворюваннями у період пандемії COVID-19 та ознайомили слухачів із сучасними клінічними настановами.

Доповідь **завідувачки кафедри педіатрії № 2 медичного факультету Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна, доктора медичних наук Наталії Станіславівни Шевченко** була присвячена протиревматичним препаратам у лікуванні COVID-19, терапії та менеджменту ревматичних захворювань (РЗ) на тлі коронавірусної інфекції у дітей:

– Відповідно до стандартизованих операційних процедур Європейського альянсу асоціацій ревматологів (EULAB), до 14 липня 2021 р. було проведено систематичний огляд понад 300 статей із дослідженнями ефективності імуномоделювальних агентів у лікуванні COVID-19, після чого відбулася зустріч міжнародної багатопрофільної оперативної групи. З повною версією положень, які слід враховувати під час використання імуномоделювального лікування при COVID-19, можна ознайомитися тут: A. Alunno et al. Ann Rheum Dis, 2021; 0: 1-7; doi:10.1136/annrheumdis -2021-221366.

Рекомендації щодо терапії та ведення пацієнтів із РЗ у контексті пандемії COVID-19 також регулярно переглядаються в залежності від накопичених знань і доказів. У 2021 р. Американський коледж ревматології опублікував другу редакцію клінічного керівництва про ведення педіатричних пацієнтів із COVID-19 на тлі РЗ, в якій затверджені загальні рекомендації, а також вказівки щодо продовження/припинення лікування основного захворювання за відсутності зараження, при наявності близького контакту з SARS-CoV-2 та підтвердженою інфекцією COVID-19 (D. Wahezi et al., 2021).

У першому розділі керівництва представлені загальні рекомендації, які включають необхідність дотримання загальних профілактичних заходів (соціальне дистанціювання, миття рук, носіння маски) дітям із РЗ та їх сім'ям. Важливе також значення телемедицини у веденні пацієнтів із РЗ, проведення рутинного офтальмологічного обстеження, щеплення, у тому числі вакцинації проти COVID-19 тощо. У наступних розділах наведені рекомендації, що стосуються лікування пацієнтів із РЗ у контексті сьогоднішньої ситуації.

Продовження лікування пацієнтів із РЗ за відсутності контакту або інфекції SARS-CoV-2:

- прийом нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), гідроксихлорохіну (HCQ), колхіцину, традиційних синтетичних хворобо-модифікувальних протиревматичних препаратів (cDMARD), біологічних хворобо-модифікувальних протиревматичних препаратів (bDMARD) та таргетних синтетичних хворобо-модифікувальних протиревматичних препаратів (tsDMARD) можна продовжити або розпочати для контролю основного захворювання;
- прийом глюкокортикоїдів (ГК) можна продовжувати або розпочати, використовуючи найменшу можливу дозу для контролю основного захворювання;
- для пацієнтів із РЗ із проявами, що загрожують життю та/або органу, показані високі дози ГК перорально або внутрішньовенно (>2 мг/кг/добу еквівалента преднізолону);
- пульсова терапія ГК може бути розпочата для контролю основного захворювання (>10 мг/кг/добу еквівалента метилпреднізолону);
- пацієнтам із РЗ із проявами, що загрожують життю та/або органу, може бути призначений циклофосфамід;
- пацієнтам із РЗ та активним артритом можуть бути призначені внутрішньосуглобові ін'єкції ГК;
- для пацієнтів зі стабільним РЗ, попередньо стабільними лабораторними маркерами на стабільних дозах cDMARD, bDMARD та/або tsDMARD можливо збільшити інтервал моніторингу токсичності ліків;
- лабораторний моніторинг активності хвороби слід продовжувати відповідно до стандартної практики для забезпечення адекватної оцінки та контролю основного захворювання;
- деескалація терапії може бути продовжена, як планувалося, у пацієнтів із РЗ після врахування потенційних можливостей ризику спалаху захворювання та перешкоди для подальшого спостереження під час пандемії.

Продовження лікування пацієнтів із РЗ із близьким/побутовим контактом із людиною, хворою на COVID-19, протягом понад 15 хвилин на відстані менше 1,5 м без застосування масок:

- загальні профілактичні заходи, такі як соціальна дистанція, миття рук та носіння масок для зменшення ризику зараження;
- прийом НПЗП, HCQ, колхіцину, cDMARD, bDMARD та tsDMARD можна продовжити або розпочати, якщо це необхідно для контролю основного захворювання;
- прийом ГК можна продовжувати, використовуючи найменшу можливу дозу для контролю основного захворювання;
- для пацієнтів із РЗ із непередбаченим для життя та/або загрозливим станом призначення високих доз ГК перорально або внутрішньовенно слід відкласти на 1-2 тижні, якщо лікар вважає це безпечним;
- пацієнтам із РЗ із проявами, що загрожують життю та/або органу, слід розпочати прийом високих доз ГК перорально або внутрішньовенно, не відкладаючи терапію.

Продовження лікування пацієнтів із РЗ та безсимптомним перебігом COVID-19 (виявлення РНК SARS-CoV-2 за допомогою назофарингеальної ПЛР за відсутності будь-яких клінічних проявів інфекції):

- прийом НПЗП, HCQ, колхіцину, cDMARD, bDMARD та tsDMARD можна продовжити, якщо це необхідно, для контролю основного захворювання;
- прийом циклофосфаміду або ритуксимабу можна при необхідності продовжити для контролю основного захворювання;
- прийом ГК слід продовжувати, використовуючи найменшу можливу дозу для контролю основного захворювання та уникнення розвитку надниркової недостатності.

Продовження лікування пацієнтів із РЗ та ймовірною або підтвердженою симптоматичною інфекцією COVID-19:

- можна продовжувати застосовувати НПЗП та колхіцин;
- за необхідності HCQ можна продовжити для контролю основного захворювання. Уникайте інших ліків, які можуть сприяти подовженню інтервалу QT. Необхідно забезпечити належний моніторинг серцевої діяльності пацієнтам, яким потрібна госпіталізація;
- прийом cDMARD, bDMARD (крім інгібіторів інтерлейкіну-1) та tsDMARD слід тимчасово відкласти або призупинити;
- прийом циклофосфаміду і ритуксимабу слід тимчасово відкласти або призупинити;
- за необхідності прийом інгібіторів інтерлейкіну-1 можна продовжувати для контролю основного захворювання;
- прийом ГК слід продовжувати, намагаючись зменшити дозу до мінімально можливої для контролю основного захворювання та запобігання ризику надниркової недостатності;
- при неускладненій інфекції COVID-19 прийом cDMARD, bDMARD і tsDMARD можна відновити через 7-14 днів після зникнення лихоманки та респіраторних симптомів;
- відновлювати прийом ліків у тяжких випадках COVID-19 слід індивідуально у кожному окремому випадку;
- у дітей старше 12 років із РЗ та додатковими факторами ризику тяжкого перебігу коронавірусної інфекції може розглядатися можливість застосування моноклональних антитіл до COVID-19.

Отже, попри численні виклики для медичного співтовариства, епоха COVID-19 була визначена швидким розширенням наукових знань як у педіатричній ревматологічній галузі, так і в багатьох дисциплінах. Сьогодні існує мало доказів, що діти з РЗ, у тому числі ті, що отримують імуномодулювальну терапію, мають підвищений ризик тяжкої форми COVID-19. Таким чином, загальні цілі в лікуванні пацієнтів із РЗ включають продовження терапії або її корекцію для забезпечення швидкого контролю над активністю захворювання, полегшення симптомів та запобігання довгостроковим наслідкам.

Професор кафедри педіатрії № 1 Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, головний науковий співробітник ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України», доктор медичних наук Олена Анатоліївна Ошлянська у своїй доповіді «Ювенільні артрити: як сприяє мультидисциплінарне спостереження наближенню мети лікування» приділила увагу загальним принципам терапії ювенільного ідіопатичного артриту (ЮІА), зміні стратегії лікування у 2019-2021 рр., необхідності мультидисциплінарного спостереження для попередження віддалених наслідків та поліпшення якості життя пацієнтів:

– ЮІА – це діагноз виключення, який охоплює всі форми хронічного артриту невідомої етіології, що дебютують у дітей віком до 16 років і тривають >6 тижнів за відсутності будь-якої іншої визначеної причини. За чинною класифікацією International League of Associations of Rheumatologists (ILAR) у педіатричних пацієнтів виділяють 7 різних варіантів хвороби (відповідно до клінічних проявів упродовж перших 6 місяців, наявності або відсутності додаткових маркерів, включаючи ревматоїдний фактор (РФ), антинуклеарні антитіла (ANA), антигени системи HLA- B13): олігоартрит, поліартрит РФ-позитивний, поліартрит РФ-негативний, ентезитасоційований артрит, псоріатичний артрит, системний артрит, некласифікований артрит (Edmonton, 2001).

Лікування дітей, хворих на ЮІА, у нашій країні відбувається згідно з уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги МОЗ України № 832 від 2012 р., який досі не оновлювався. Його загальні принципи включають призначення НПЗП на етапі діагностичного пошуку. Відразу після встановлення діагнозу при наявності факторів несприятливого прогнозу та середній/високій активності запального процесу використовуються хворобомодифікувальні протиревматичні препарати DMARD (переважно метотрексат), за необхідності як доповнення застосовуються внутрішньосуглобові введення або/та системні ГК, за відсутності ефекту – імунобіологічні препарати або таргетна терапія. Водночас за останні десятиліття лікування ЮІА зазнало суттєвих змін, що частково зумовлено наявністю нових методів лікування, головним чином біологічних агентів, а також розробками терапевтичних стратегій, зокрема зосереджених на таких концепціях, як *treat-to-target* (G. Murray et al., 2021). Використання концепції *treat-to-target* як стратегії жорсткого контролю при прагненні до ремісії є найбільш важливим фактором для поліпшення результатів лікування (C. Hinze et al., 2015).

У 2019 р. Американський коледж ревматології (ACR) опублікував 39 оновлених рекомендацій (8 сильних та 31 умовну) щодо терапевтичних підходів до несистемного поліартриту, сакроілеїту та ентезиту (S. Ringold et al., 2019). Ось деякі з них:

- у дітей та підлітків із ЮІА та активним поліартритом (пЮІА) для інтраартикулярних ін'єкцій перевага надається триамцинолону гексацетоніду замість триамцинолону ацетоніду (сильна рекомендація);
- при пЮІА не рекомендуються низькодозові ГК тривалим курсом незалежно від факторів ризику або активності захворювання (сильна рекомендація);
- при пЮІА для інфліксимабу рекомендується комбінована терапія з DMARD (сильна рекомендація);
- при пЮІА початкова терапія DMARD показана замість монотерапії НПЗП (сильна рекомендація);
- при пЮІА у пацієнтів без факторів ризику початкова терапія DMARD рекомендується замість біологічних препаратів (умовна рекомендація);

• при пЮІА з помірною чи високою активністю захворювання додаванням біологічного препарату з групи інгібіторів фактору некрозу пухлини (TNFi) – етанерцепту, адалімумабу, голімумабу, інфліксимабу, або Non-TNFi – абатацепту, тоцилізумабу, ритуксимабу до вихідного DMARD має умовну перевагу замість переходу на інший DMARD або їх комбінації; переключення на другий TNFi рекомендовано у випадках доброї початкової відповіді на перший (умовна рекомендація);

• у дітей та підлітків із ЮІА та активним сакроілеїтом (сЮІА) наполегливо рекомендується застосування НПЗП, ніж лікування без НПЗП (сильна рекомендація);

• при сЮІА не рекомендовано використовувати монотерапію метотрексатом (сильна рекомендація);

• при сЮІА додавання TNFi до НПЗП рекомендується замість тривалої монотерапії НПЗП (сильна рекомендація);

• при сЮІА за умови високої активності захворювання, обмеження рухливості та/або значних симптомів, попри лікування НПЗП, рекомендована перехідна (bridging) терапія з обмеженим курсом пероральних ГК (<3 міс) як ініціація або ескалація терапії, або інтраартикулярні ін'єкції ГК у кульшові суглоби як додаткова терапія (умовна рекомендація);

• терапевтичні підходи у дітей та підлітків із ЮІА та активним ентезитом (еЮІА) включають призначення НПЗП (сильна рекомендація);

• при еЮІА рекомендується використання TNFi замість метотрексату або сульфасалазину (умовна рекомендація);

• при еЮІА у випадку високої активності захворювання, обмеження рухливості та/або значних симптомів, незважаючи на лікування НПЗП, рекомендується перехідна (bridging) терапія з обмеженим курсом пероральних ГК (<3 міс) під час ініціації або ескалації терапії (умовна рекомендація).

У 2020 р. ACR були внесені пропозиції щодо можливого призначення біологічної терапії у пацієнтів із олігоартикулярним ЮІА при недостатній відповіді на 1 чи більше DMARD.

Ефективність та безпечність внутрішньовенного (в/в) застосування TNF і голімумабу в педіатричній практиці оцінювалася під час 3-ої фази відкритого міжнародного дослідження протягом 52 тижнів лікування 127 дітей віком від 2 до 18 років з масою тіла >15 кг із поліартикулярним перебігом ЮІА (≥5 активних суглобів), незважаючи на терапію метотрексатом (≥10 мг/м^2) понад 2 місяці. Усі пацієнти отримували 80 мг/м^2 голімумабу в/в на 0 і 4 тижні, а потім кожні 8 тижнів протягом звітного періоду. Концентрації голімумабу в сироватці крові вимірювали на 0, 4, 8, 12, 20, 28 і 52 тижні за допомогою специфічного чутливого імуноферментного аналізу. Частота відповіді за критеріями ЮІА ACR 30, 50,70 та 90 (тобто 30, 50, 70 та 90% покращення від вихідного рівня) становила 84, 80,70 і 47% відповідно на 28 тижні і підтримувалася до 52 тижня. Рівноважні мінімальні концентрації голімумабу були однаковими для всіх вікових категорій і відповідали в/в введенню препарату у дорослих із ревматоїдним артритом у дозі 2 мг/кг. Антитіла до голімумабу та нейтралізуючі антитіла були виявлені за допомогою високочутливого аналізу стійкості до ліків у 31% (39/125) та 19% (24/125) пацієнтів відповідно. Середня мінімальна концентрація голімумабу була нижчою у хворих із позитивними антитілами до голімумабу, ніж без них. Серйозні інфекції були зареєстровані у 6% пацієнтів, у тому числі одна смерть внаслідок септичного шоку на 78 тижні лікування. **Загалом, в/в введення голімумабу в дозі 80 мг/м^2 кожні 8 тижнів забезпечувало адекватну експозицію фармакокінетики для клінічної ефективності у педіатричних пацієнтів із пЮІА; препарат добре переносився та зменшував клінічні ознаки і симптоми у дітей із пЮІА до 52 тижня (N. Ruperto et al., 2021).** Безпечність та ефективність голімумабу для лікування пЮІА у дітей від 2 років також підтверджується Німецьким реєстром біологічних препаратів у дитячій ревматології (Biologics in Pediatric Rheumatology-BiKeR; A. Zimmer et al., 2021). На жаль, в Україні існують проблеми з отриманням і швидким призначенням препаратів генноінженерної біологічної терапії.

ЮІА – тяжке системне захворювання, яке накладає значне навантаження на різні сфери життя пацієнтів. Симптоми, пов'язані з хворобою, такі як втома, біль, скутість, затримка лінійного росту, деформація та деструкція суглобів, порушення зору, можуть призвести до зниження участі дитини в щоденному житті, навчанні та громадській діяльності.

Увеїт – найчастіший позасуглобовий прояв ЮІА, який може стати причиною серйозних очних ускладнень, таких як синехії, катаракта, глаукома, стрічкова кератопатія, макулярний набряк, відшарування сітківки та незворотної втрати зору. Європейська ініціатива «Єдиний центр і точка доступу для дитячої ревматології в Європі» (SHARE) опублікувала консенсусні рекомендації з діагностики та лікування увеїту, асоційованого з ЮІА. У керівництві наголошується на необхідності проведення скринінгу на увеїт в усіх пацієнтів із підозрою на ЮІА, негайного лікування активного увеїту при ЮІА, призначення агресивної DMARD (метотрексат є препаратом першого вибору) вже під час першого візиту, якщо присутні несприятливі прогностичні фактори або за відсутності ефекту від топічних стероїдів протягом 3 місяців та реактивації запалення під час зниження дози ГК. У разі неефективності або непереносимості метотрексату рекомендується додати або перейти на біологічне лікування, частота візитів до офтальмолога та стратегія лікування повинні залежати від тяжкості захворювання та вирішуватися разом із досвідченим офтальмологом. З повною версією положень можна ознайомитися тут: T. Constantin et al. Ann Rheum Dis, 2018; 0: 1-11. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213131.

Окрім офтальмолога та ревматолога, до мультидисциплінарної команди (не обов'язково локальної) бажано залучити педіатра, ортопеда, ендокринолога, дерматолога, фтизіатра, імунолога та інших спеціалістів для узгодження рекомендацій, маршрутизації хворого, контролю небажаних подій (чіткі рекомендації в медичній документації).

ЮІА – це група потенційно інвалідизуючих хвороб аутоімунного генезу з переважним ураженням опорно-рухового апарату. Інвалідизація хворих не завжди зумовлена ураженням суглобів. Рання адекватна терапія із залученням різних фахівців дозволяє запобігти інвалідизації пацієнтів.

Підготувала ***Вікторія Бандалетова***

СР-282837

Коротка інструкція для медичного застосування препарату СІМПОНІ® (SIMPONI®)

Склад: *діюча речовина* golimumab; 1 мл розчину містить голімумабу 100 мг; *допоміжні речовини:* сорбітол (Е 420); L-гістидин; L-гістидину моногідрохлориду моногідрат; полісорбат 80; вода для ін'єкцій.
Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.
Основні фізико-хімічні властивості: безбарвний або світло-жовтий розчин. **Фармакотерапевтична група.** Інгібітори фактору некрозу пухлин альфа (ФНП-α). Код АТХ L04AB06.
Клінічні характеристики. Показання. *Ревматоїдний артрит.* Препарат СІМПОНІ® у комбінації з метотрексатом показаний для лікування: ревматоїдного артриту в активній формі, від середнього до тяжкого ступеня у дорослих, у яких відмічається незадовільна відповідь на терапію БМПРП, у тому числі метотрексатом; тяжкого, активного та прогресуючого ревматоїдного артриту у дорослих, які раніше не отримували терапію метотрексатом. *Ювенільний ідіопатичний артрит. Поліартикулярний ювенільний ідіопатичний артрит.* Препарат СІМПОНІ® у комбінації з метотрексатом показаний для лікування поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артриту у дітей із масою тіла не менше 40 кг, у яких відмічається незадовільна відповідь на попередню терапію метотрексатом. *Псоріатичний артрит.* Препарат СІМПОНІ® як монотерапія або у комбінації з метотрексатом показаний для лікування активного та прогресуючого псоріатичного артриту у дорослих, у яких раніше відмічалася незадовільна відповідь на терапію БМПРП. Препарат СІМПОНІ® знижує частоту прогресування патології периферичних суглобів, що було продемонстровано за допомогою рентгенографії у пацієнтів, які мають підтипи захворювання із симетричним ураженням більшості суглобів, а також покращує фізичне функціонування. *Анкілозивний спондиліт.* Препарат СІМПОНІ® показаний для лікування тяжкого активного анкілозивного спондиліту у дорослих, у яких раніше відмічалася незадовільна відповідь на традиційну терапію. *Виразковий коліт.* Препарат СІМПОНІ® показаний для лікування активної форми виразкового коліту середнього або тяжкого ступеня у дорослих, у яких відмічається незадовільна відповідь на традиційну терапію, включаючи кортикостероїди, 6-меркаптопурин (6-МП) або азатіоприн, або є непереносимість чи медичні протипоказання до застосування цих видів терапії.
Протипоказання. Підвищена чутливість до голімумабу або інших компонентів лікарського засобу. Туберкульоз в активній формі або інші тяжкі інфекції, такі як сепсис та опортуністичні інфекції. Помірна або тяжка серцева недостатність (класу III/IV за NYHA).
Спосіб застосування та дози. *Ревматоїдний артрит.* 50 мг шляхом підшкірної ін'єкції 1 раз на місяць, в один і той же день місяця. Застосовують у комбінації з метотрексатом. *Псоріатичний артрит, анкілозивний спондиліт або аксіальний спондилоартрит без рентгенологічного підтвердження.* 50 мг шляхом підшкірної ін'єкції 1 раз на місяць, в один і той же день місяця. ***Спосіб застосування.*** Для підшкірного введення. Вказівки щодо самостійного введення препарату СІМПОНІ® зазначені в інструкції для медичного застосування. ***Діти.*** Препарат застосовують дітям з масою тіла не менше 40 кг для лікування поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артриту. Для усіх інших показань безпека та ефективність застосування препарату СІМПОНІ® у дітей не встановлена.
Побічні реакції. Під час клінічних досліджень інфекція верхніх дихальних шляхів була найчастішою побічною реакцією, про яку повідомлялося. Найбільш серйозні небажані реакції, про які повідомлялося, включали серйозні інфекції (у тому числі сепсис, пневмонію, туберкульоз, інвазивні грибкові та опортуністичні інфекції), демієлінізуючі порушення, реактивацію вірусу гепатиту В (HBV), застійну серцеву недостатність, аутоімунні процеси (вовчакоподібний синдром), гематологічні реакції, серйозні системні реакції гіперчутливості (включаючи анафілактичні реакції), васкуліт, лімфому та лейкемію.
Термін придатності. 2 роки.
Умови зберігання. Не струшувати. Зберігати у зовнішній упаковці для захисту від світла. Зберігати в холодильнику при температурі від 2 до 8 °С. Не заморожувати. Зберігати в недоступному для дітей місці.
Категорія відпуску. За рецептом.
Перед призначенням слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування.
Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/15841/01/01, затверджено наказом МОЗ України 04.07.2017 № 760, зі змінами від 04.04.2019 № 728.
Текст складено у відповідності з інструкцією для медичного застосування, яку затверджено МОЗ України 04.04.2019.
За додатковою інформацією звертайтеся за адресою:
01010, м. Київ, вул. Московська, 32/2; тел. +38 (044) 498 08 88, факс +38 (044) 498 73 92.

CP-256980

1. Інструкція для медичного застосування препарату Сімпоні®. 2. Kay et al. Ann Rheum Dis 2013, epub 16DEC1 (10.1136/annrheumdis-2013-204195. Скорочена версія інструкції для медичного застосування препарату Сімпоні®. Матеріал призначений для фахівців охорони здоров'я.