

# Применение глатирамера ацетата трижды в неделю при рассеянном склерозе с ремиттирующим течением\*

## Введение

Рассеянный склероз (РС) – хроническое прогрессирующее заболевание центральной нервной системы, характеризующееся воспалением, очаговой демиелинизацией, пролиферацией астроцитов, а также повреждением нейронов и их аксонов.

В мире насчитывается более 2 млн. больных РС, при этом примерно 85% всех случаев заболевания приходится на ремиттирующий тип течения (РРС), характеризующийся наличием обострений, между которыми имеются периоды частичного или полного восстановления неврологического дефицита. Несмотря на то что РС является неизлечимым заболеванием, доступные в настоящее время болезнью-модифицирующие препараты, направленные на уменьшение частоты обострений и замедление его прогрессирования, позволяют улучшить прогноз у больных РС.

Глатирамера ацетат (ГА), представляющий собой гетерогенную смесь синтетических полипептидов, состоящих из 4 аминокислот, одобрен для применения с целью уменьшения количества обострений у пациентов с РРС, включая больных с первым клиническим эпизодом, у которых при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявляются изменения в головном мозге, характерные для РС (клинически изолированные синдромы). Несмотря на то что точный механизм действия ГА остается неясным, известно, что этот препарат оказывает иммуномодулирующее действие на Т- и В-клетки в рамках приобретенного (специфического) иммунитета, а также влияет на функции антигенпредставляющих клеток врожденного (неспецифического) иммунитета.

Применение ГА одобрено в виде подкожных инъекций в дозе 20 мг/сут ежедневно. В трех рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых клинических исследованиях с указанным режимом дозирования, а также в метаанализе этих исследований было выявлено снижение частоты обострений в год и уменьшение активности патологического процесса по данным МРТ у больных РРС. Впоследствии в III фазе клинического исследования было

показано, что применение ГА в дозе 20 мг/сут ежедневно приводило к значительному замедлению прогрессирования болезни у пациентов с достоверным диагнозом РС, а также к снижению активности заболевания по данным МРТ у пациентов с клинически изолированными синдромами.

Согласно результатам III фазы недавно проведенного сравнительного исследования доз, безопасность и эффективность применения ГА в дозе 40 мг 1 раз в день у больных РРС были схожи с таковыми при применении дозы 20 мг 1 раз в день. В ходе двух рандомизированных поисковых исследований проводилось сравнение ГА в дозе 20 мг подкожно 1 раз в день и ГА в дозе 20 мг, применявшегося через день или 2 раза в неделю в течение 2 лет. В этих исследованиях между указанными режимами дозирования ГА не было выявлено существенной разницы в частоте обострений в год и объеме очагового поражения головного мозга по данным МРТ в режиме T2. В то же время при введении ГА через день отмечалось значительно меньшее количество местных реакций, включая липоатрофию в месте инъекции, по сравнению с показателем при ежедневном введении ГА.

В исследовании GALA (Glatiramer Acetate Low-frequency Administration – Режим дозирования глатирамера ацетата с редким введением) оценивалась эффективность и безопасность ГА, применявшегося у больных РРС в дозе 40 мг 3 раза в неделю. Этот режим дозирования обеспечивает недельную дозу ГА, близкую к таковой при введении 20 мг ГА ежедневно, при меньшем количестве инъекций.

## Материал и методы

**Дизайн исследования.** GALA является рандомизированным плацебоконтролируемым исследованием III фазы в параллельных группах. Оно проводилось на базе 142 центров в 17 странах, включая США, Болгарию, Хорватию, Германию, Польшу, Румынию и Украину.

**Субъекты исследования.** Критериями включения пациентов в исследование были: возраст от 18 до 55 лет, подтвержденный диагноз РРС (согласно пересмотренным критериям Макдональда), степень тяжести неврологического дефицита при оценке по расширенной шкале инвалидизации EDSS (Expanded Disability Status Scale)  $\leq 5,5$  балла, а также отсутствие обострений в течение  $\geq 30$  дней. Кроме того, необходимо было наличие у пациента либо  $\geq 1$  подтвержденного обострения в течение 12 мес до скрининга, либо  $\geq 2$  подтвержденных обострений в течение 24 мес до

\* Реферат подготовлен аспирантом V неврологического отделения Научного центра неврологии РАМН Ю.А. Селивёрстовым по материалам: Khan O., Rieckmann P., Boyko A. et al.; GALA Study Group. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis // Ann. Neurol. 2013. V. 73. № 6. P. 705–713.

скрининга, либо 1 подтвержденного обострения между 12 и 24 мес до скрининга с хотя бы одним документированным очагом при МРТ в режиме T2, накапливающим гадолиний-содержащее контрастное вещество, выявленным в течение 12 мес до скрининга. Женщинам детородного возраста было необходимо применять адекватный метод контрацепции в течение всего периода исследования.

В исследование не включались пациенты с прогрессирующими типами течения РС, а также больные, уже получавшие терапию ГА или иными производными глатирамера. К критериям исключения относились также терапия иммуномодуляторами в течение 2 мес до скрининга, включая интерферон- $\beta$  и иммуноглобулин для внутривенного введения, иммуносупрессивная терапия, включая митоксантрон и финголимод, применение цитотоксических препаратов, длительная (>30 дней) системная терапия глюкокортикостероидами в течение 6 мес до скрининга, применение кладрибина, натализумаба и иных препаратов моноклональных антител, а также гиперчувствительность к гадолинию или маннitolу и невозможность успешного выполнения МРТ.

**Протокол исследования.** Пациентам 3 раза в неделю вводился подкожно либо препарат с использованием однодозовых шприцев, содержащих 40 мг ГА (производитель Teva Pharmaceutical Industries, Израиль) в 1 мл суспензии с 40 мг маннитола, растворенного в воде, либо плацебо (40 мг маннитола, растворенного в воде). Согласно схеме спонсора исследования (Teva Pharmaceutical Industries), в ходе рандомизации пациенты были разделены на две группы в соотношении 2 : 1 (группа ГА 40 мг 3 раза в неделю против группы плацебо).

Суммарный размер выборки составил 1404 пациента (943 пациента в группе, получавшей ГА, и 461 пациент в группе плацебо), статистическая обработка была проведена у 1350 пациентов (900 пациентов, получавших ГА, и 450 – плацебо), что достаточно для получения статистически достоверной разницы в числе обострений между двумя исследуемыми группами.

В течение 12-месячной плацебоконтролируемой фазы исследования было проведено семь визитов: скрининг, исходный визит, а также визиты через 1, 3, 6, 9 и 12 мес. Пациенты, прошедшие плацебоконтролируемую фазу, имели возможность продолжить участие в открытой фазе исследования с применением 40 мг ГА 3 раза в неделю до появления коммерческого препарата ГА для лечения РС либо до прекращения исследования спонсором. Открытая фаза клинического исследования продолжается.

Неврологический статус пациентов оценивался при помощи шкал EDSS и FS на этапе скрининга, в начале клинического исследования, а также через 3, 6, 9 и 12 мес. Пациенты были проинструктированы, что в случае возникновения симптомов обострения РС им необходимо связаться со своим исследовательским центром в течение 48 ч. Таким

больным в течение 7 дней от момента возникновения симптомов проводилось медицинское обследование.

За обострение принималось возникновение  $\geq 1$  новых неврологических симптомов или повторное возникновение  $\geq 1$  ранее имевшихся неврологических симптомов, которые сохранялись на протяжении как минимум 48 ч и которым предшествовал период стабилизации или улучшения по данным оценки неврологического статуса продолжительностью не менее 30 дней от момента возникновения предыдущего обострения. Подтверждением возникновения обострения считалось или увеличение счета по шкале EDSS на  $\geq 0,5$  балла по сравнению с предыдущей оценкой, или увеличение на 1 пункт счета по двум или более (из семи) функциональным системам по шкале неврологического дефицита FS, или увеличение на 2 пункта счета по одной функциональной системе по сравнению с предыдущими результатами. При этом у пациентов не должно было быть острых метаболических нарушений, а изменения функции кишечника и мочевого пузыря или когнитивного статуса не должны были быть решающими для подтверждения наличия обострения.

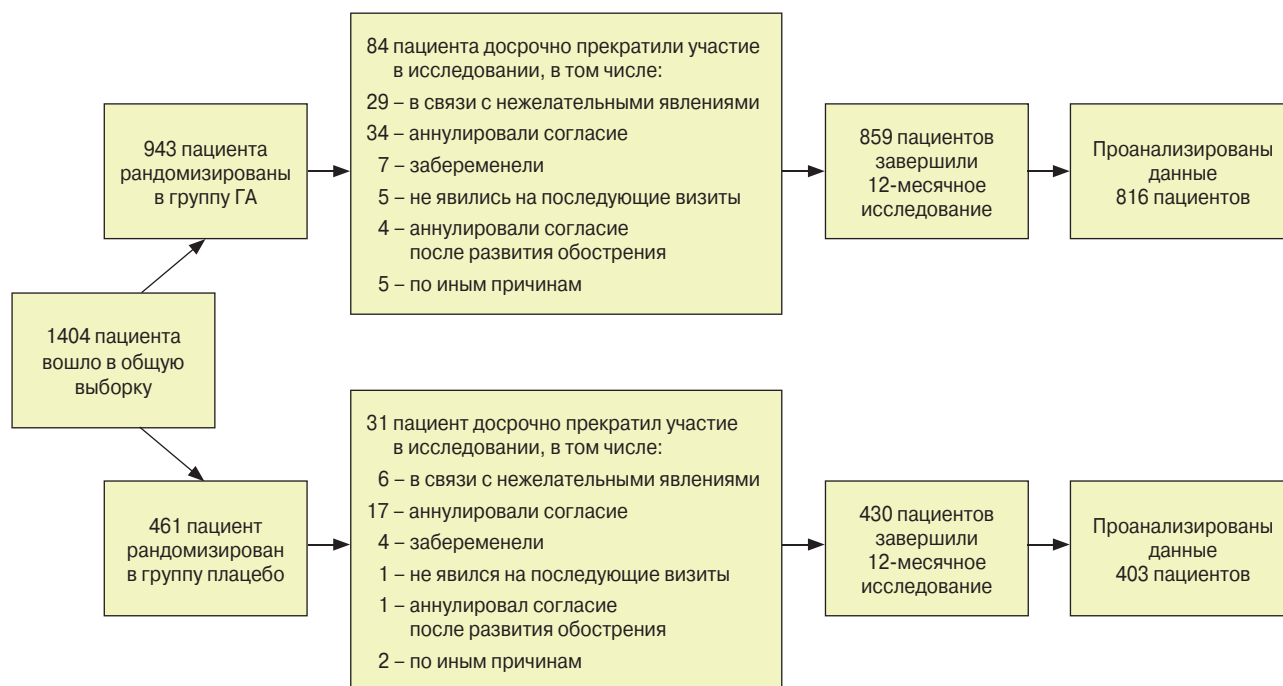
Терапия при рецидивах назначалась неврологом в рамках предусмотренных протоколом рекомендаций: внутривенное введение метилпреднизолона в дозе 1 г в день в течение 5 дней.

Магнитно-резонансная томография проводилась в начале исследования, а также через 6 и 12 мес. Протокол нейровизуализационного исследования включал получение T2-взвешенных изображений (T2-ВИ), T1-ВИ, изображений в режиме инверсия–восстановление с подавлением сигнала от жидкости (FLAIR), до контрастного усиления с применением гадолинийсодержащего препарата и после него.

Изучение безопасности применения исследуемого препарата включало регистрацию нежелательных явлений, оценку результатов стандартных лабораторных исследований, жизненно важных функций и ЭКГ.

**Параметры оценки эффективности.** Первичной конечной точкой являлось общее количество подтвержденных обострений в течение 12 мес плацебоконтролируемой фазы исследования. Этот показатель оценивался для всей популяции пациентов, прошедших рандомизацию. Используемая для сравнения двух групп модель отрицательной биномиальной регрессии включала следующие ковариаты: исходный счет по шкале EDSS; логарифм количества обострений в течение предыдущих 2 лет; исходный объем очагов при МРТ в режиме T2-ВИ; исходные характеристики очага, накапливающего гадолинийсодержащее контрастное вещество; страну или географический регион.

В протоколе исследования были также заранее определены три вторичные конечные точки. К ним относились общее число новых/увеличивающихся очагов при МРТ в режиме T2-ВИ через 6 и 12 мес от начала исследования, общее число очагов, накапливающих гадолинийсодержа-



Распределение рандомизированных пациентов.

щее контрастное вещество, при МРТ в режиме T1-ВИ через 6 и 12 мес (пациенты, пропустившие процедуру МРТ через 6 или 12 мес, были исключены из анализа), а также степень атрофии головного мозга, которую рассчитывали как процент изменения объема вещества головного мозга через 12 мес исследования по сравнению с исходными измерениями. Пациенты, пропустившие процедуру измерения объема вещества головного мозга через 12 мес, были исключены из анализа.

Были предусмотрены также поисковые конечные точки, которые включали в себя срок до возникновения первого подтвержденного обострения, долю пациентов без обострений и общее количество подтвержденных тяжелых обострений, требующих госпитализации или внутривенного введения стероидных гормонов. Каждая из поисковых конечных точек оценивалась при номинальном уровне значимости в 5%, однако в связи с тем, что эти точки не входили в первичные и вторичные цели исследования, результаты их анализа не повлияли на ошибку первого рода рассматриваемого клинического исследования.

## Результаты исследования

**Распределение пациентов.** Из 1524 пациентов, прошедших скрининг, 1404 были рандомизированы и 1289 завершили исследование (рисунок).

Основной отсев пациентов при скрининге происходил из-за несоответствия их критериям включения (4,5%) или аннулирования ими информированного согласия (2,0%). Доля пациентов, досрочно прекративших участие в исследовании, была сопоставима в группах ГА (8,9%) и плацебо (6,7%). Основными причинами прекращения участия в кли-

ническом исследовании были аннулирование информированного согласия (3,6% в группе ГА и 3,7% в группе плацебо) и возникновение нежелательных явлений (3,1 и 1,3% соответственно).

**Исходные характеристики.** По исходным характеристикам исследуемых групп не было выявлено существенных различий (табл. 1).

**Результаты достижения первичной конечной точки и поисковых конечных точек.** В группе ГА снижение риска развития подтвержденного обострения составляло 34% по сравнению с показателем группы плацебо (частота обострений в год составила 0,331 против 0,505 (отношение рисков (ОР) 0,656; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,539–0,799;  $p < 0,0001$ ); табл. 2). При схожих исходных значениях счета по шкале EDSS срок до развития первого обострения был существенно более продолжительным в группе пациентов, применявших ГА 3 раза в неделю, чем в группе плацебо (393 против 377 дней; ОР 0,606; 95% ДИ 0,493–0,744;  $p < 0,0001$ ). У большей части пациентов из группы ГА в течение исследования не отмечалось возникновения обострений по сравнению с группой плацебо (77,0 против 65,5%). При применении ГА в дозе 40 мг 3 раза в неделю также наблюдалось значительное снижение (на 35%) частоты тяжелых обострений в год (0,301 против 0,466; ОР 0,644; 95% ДИ 0,526–0,790;  $p < 0,0001$ ).

**Результаты достижения вторичных конечных точек.** У пациентов, применявших ГА в дозе 40 мг 3 раза в неделю, отмечалось снижение на 44,8% по сравнению с показателем группы плацебо общего числа очагов, накапливающих гадолинийсодержащее контрастное вещество,

**Таблица 1.** Исходные характеристики пациентов, прошедших рандомизацию

Показатель	Группа ГА 40 мг 3 раза в неделю (n = 943)	Группа плацебо (n = 461)	Показатель	Группа ГА 40 мг 3 раза в неделю (n = 943)	Группа плацебо (n = 461)
Средний возраст, годы ( $\pm$ СО)	37,4 $\pm$ 9,4	38,1 $\pm$ 9,2	Среднее число обострений в течение 1 года до включения в исследование ( $\pm$ СО)	1,3 $\pm$ 0,6	1,3 $\pm$ 0,6
Количество женщин, абс. (%)	641 (68,0)	313 (67,9)	Среднее число обострений в течение 2 лет до включения в исследование ( $\pm$ СО)	1,9 $\pm$ 0,9	1,9 $\pm$ 0,9
Раса/этническая принадлежность, абс. (%)			Среднее число очагов, накапливающих гадолинийсодержащее контрастное вещество, при МРТ в режиме T1-ВИ ( $\pm$ СО)	1,7 $\pm$ 4,7	1,4 $\pm$ 3,7
европеоидная	916 (97,1)	455 (98,7)	Количество пациентов с >0 очагов, накапливающих гадолинийсодержащее контрастное вещество, при МРТ в режиме T1-ВИ, абс. (%)	336 (35,6)	154 (33,4)
негроидная/афроамериканская	12 (1,3)	3 (0,7)	Средний балл по шкале EDSS ( $\pm$ СО)	2,8 $\pm$ 1,2	2,7 $\pm$ 1,2
монголоидная	2 (0,2)	0	Средний срок от возникновения первых симптомов РС, годы ( $\pm$ СО)	7,7 $\pm$ 6,7	7,6 $\pm$ 6,4
коренные жители Америки/Аляски	1 (0,1)	0			
Средний индекс массы тела ( $\pm$ СО)	24,4 $\pm$ 4,7	24,4 $\pm$ 4,8			
Количество пациентов с предварительной терапией болезньюмодифицирующими препаратами, абс. (%)	128 (13,6)	63 (13,7)			
			Примечание. Исходно существенных различий между двумя группами не было. Обозначения: СО – стандартное отклонение.		

**Таблица 2.** Частота обострений в год/частота тяжелых обострений, время до развития первого обострения и доля пациентов без обострений

Конечная точка	Группа ГА 40 мг 3 раза в неделю (n = 943)	Группа плацебо (n = 461)	ОР*	Относительное снижение риска*, %
Первичная				
годовой уровень рецидивов	0,331 (0,280–0,392)	0,505 (0,418–0,609)	0,656 (0,539–0,799)	34,0
Поисковые				
частота тяжелых обострений в год	0,301 (0,252–0,359)	0,466 (0,383–0,568)	0,644 (0,526–0,790)	35,4
срок до первого обострения, дни	393	377	0,606** (0,493–0,744)	Неприменимо
количество пациентов без обострений, %	77,0	65,5	1,928*** (1,491–2,494)	Неприменимо
* Группа ГА против группы плацебо. ** Отношение рисков. *** Отношение вероятностей. Примечание. Достоверность различий между группами для всех показателей – p < 0,0001. Здесь и в табл. 3: в скобках – 95% ДИ.				

**Таблица 3.** Достижение пациентами вторичных конечных точек (оценка выявленных при МРТ изменений)

Конечная точка	Группа ГА 40 мг 3 раза в неделю (n = 884)*	Группа плацебо (n = 441)*	ОР**	p	Относительное снижение риска*, %
Общее количество очагов, накапливающих гадолинийсодержащее контрастное вещество, при МРТ в режиме T1-ВИ через 6 и 12 мес	0,905 (0,750–1,093)	1,639 (1,300–2,066)	0,552 (0,436–0,699)	<0,0001	44,8
Общее количество новых/увеличивающихся очагов при МРТ в режиме T2-ВИ через 6 и 12 мес	3,650 (3,176–4,194)	5,592 (4,710–6,640)	0,653 (0,546–0,780)	<0,0001	34,7
Изменение (в %) от исходного показателя объема вещества головного мозга через 12 мес	-0,706 (-0,779–0,632)	-0,645 (-0,737–0,553)	-0,061 (-0,154–0,333)	0,2058	+9,4
* При оценке изменения объема вещества головного мозга от исходного показателя через 12 мес использовались данные по 840 пациентам из группы ГА и 426 пациентам из группы плацебо. ** Группа ГА против группы плацебо.					

при МРТ в режиме Т1-ВИ через 6 и 12 мес от начала исследования (ОР 0,552; 95% ДИ 0,436–0,699;  $p < 0,0001$ ). Также в группе ГА было выявлено уменьшение на 34,7% общего количества новых или увеличивающихся очагов при МРТ в режиме Т2-ВИ через 6 и 12 мес от начала исследования (ОР 0,653; 95% ДИ 0,546–0,780;  $p < 0,0001$ ) (табл. 3). Разница между двумя группами в проценте изменения нормализованного объема вещества головного мозга через 12 мес от начала исследования по сравнению с исходными значениями оказалась статистически незначимой (–0,706 в группе ГА против –0,645 в группе плацебо;  $p = 0,2058$ ).

Нежелательные явления, наблюдавшиеся во время клинического исследования, соответствовали известному профилю безопасности разрешенной для применения в дозе 20 мг лекарственной формы ГА. Самыми распространенными нежелательными явлениями были реакции в месте инъекции (35,2% случаев в группе ГА и 5,0% – в группе плацебо), из них в 99,9% случаев реакции были легкой или умеренной степени тяжести. Наиболее распространенными (с частотой  $\geq 5\%$ ) местными реакциями при применении ГА были покраснение (20,9%), боль в месте инъекции (10,4%), зуд (5,9%) (табл. 4). У 7,6% пациентов из группы ГА и у 1,7% пациентов из группы плацебо был зарегистрирован как минимум один симптом, связанный с развитием немедленных постинъекционных реакций системного характера (см. табл. 4, 5).

Серьезные нежелательные явления были отмечены приблизительно у 4,5% пациентов в каждой группе исследования. В течение плацебоконтролируемой фазы исследования один пациент из группы плацебо умер от сердечно-легочной недостаточности. Нежелательные явления, приведшие к досрочному прекращению участия в исследовании, возникли у 3,1% пациентов из группы ГА и у 1,3% пациентов из группы плацебо. В большинстве случаев прекращение участия в исследовании было связано с возникновением реакций в месте инъекции. За время исследования ни в одной из групп не наблюдалось увеличения частоты инфекционных и злокачественных заболеваний или клинически значимых изменений на ЭКГ, в лабораторных и витальных показателях, позволяющих сомневаться в безопасности применения препарата.

### Обсуждение результатов исследования

По сравнению с плацебо применение ГА в дозе 40 мг подкожно 3 раза в неделю приводило к значительному снижению общего количества подтвержденных обострений у пациентов с РРС в течение 12-месячного периода. Эффективность применения ГА в дозе 40 мг 3 раза в неделю была также подтверждена результатами достижения вторичных конечных точек: выявлено снижение активности заболевания на основании данных МРТ. Профиль безопасности ГА в дозе 40 мг 3 раза в неделю оказался сходным с таковым при применении ГА в одобренной дозе 20 мг ежедневно.

Таблица 4. Наиболее частые нежелательные явления (абс. (%))

Группа	Общее количество	Нежелательные явления, наблюдавшиеся у $\geq 5\%$ пациентов в каждой группе									
		покраснение в месте инъекции	назофарингит	боль в месте инъекции	головная боль	немедленные постинъекционные реакции системного характера	зуд в месте инъекции	инфекции мочевыводящих путей	инфекции верхних дыхательных путей	общее количество	
ГА 40 мг 3 раза в неделю (n = 943)	680 (72,1)	197 (20,9)	100 (10,6)	98 (10,4)	95 (10,1)	72 (7,6)	56 (5,9)	46 (4,9)	42 (4,5)		
Плацебо (n = 461)	284 (61,6)	7 (1,5)	39 (8,5)	9 (2,0)	55 (11,9)	8 (1,7)	0	23 (5,0)	25 (5,4)		

Таблица 5. Немедленные постинъекционные реакции (абс. (%))

Группа	Общее количество	Одышка	Ощущение жара	Тахикардия	Покраснение	Сильное сердцебиение	Боль в грудной клетке	Гиперемия	Дискомфорт в грудной клетке	Мышечная боль в грудной клетке	Прилив крови	Повышенное сердцебиение
ГА 40 мг 3 раза в неделю (n = 943)	72 (7,6)	29 (3,1)	12 (1,3)	10 (1,1)	9 (1,0)	9 (1,0)	8 (0,8)	6 (5,9)	5 (0,5)	4 (0,4)	3 (0,3)	2 (0,2)
Плацебо (n = 461)	8 (1,7)	2 (0,4)	0	1 (0,2)	1 (0,2)	0	3 (0,7)	0	1 (0,2)	0	0	0



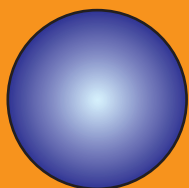
Режим дозирования ГА 40 мг 3 раза в неделю был выбран для исследования в связи с тем, что суммарная доза 120 мг/нед незначительно отличается от суммарной дозы препарата при применении ГА 20 мг ежедневно (140 мг). Этот альтернативный режим дозирования ГА обладает преимуществом за счет исключения четырех подкожных инъекций ГА в неделю, причем сохраняется сходная суммарная доза препарата за неделю. В настоящее время нет данных крупных контролируемых исследований об эффективности применения ГА в дозе 20 мг с меньшей частотой введения препарата, в связи с чем в исследовании GALA было решено применять ГА в дозе 40 мг, что компенсирует уменьшение частоты инъекций путем увеличения однократной дозы, ежедневное применение которой, по данным предыдущих исследований, было безопасным и эффективным.

Исследователи обращают внимание на то, что при применении ГА в дозе 40 мг 3 раза в неделю в дополнение к существенному снижению частоты обострений в год по сравнению с показателем группы плацебо при МРТ через 6 и 12 мес отмечалось уменьшение общего количества очагов, накапливающих гадолинийсодержащее контрастное вещество, в режиме T1-ВИ, а также новых и увеличивающихся очагов в режиме T2-ВИ. Эти данные согласуются с результатами предыдущих исследований, также свидетельствующими о снижении частоты возникновения обострений в год (на 28–33%) и улучшении состояния по данным МРТ у пациентов, применявших ГА в дозе 20 и 40 мг ежедневно. Результаты достижения поисковых конечных точек свиде-

тельствовали о значительных преимуществах применения ГА в дозе 40 мг 3 раза в неделю по сравнению с плацебо в виде уменьшения частоты обострений в год, увеличения временного периода до возникновения первого обострения, а также повышения доли пациентов без обострений.

Терапия ГА в дозе 40 мг 3 раза в неделю была безопасной и хорошо переносилась. Профиль безопасности был сходен с таковым при применении ГА в дозе 20 мг ежедневно. Досрочно прекратили участие в исследовании в связи с возникновением нежелательных явлений менее 5% пациентов в каждой группе. Самыми распространенными нежелательными явлениями в данном исследовании, как и в предыдущих, в которых ГА вводился в дозе 20 мг ежедневно, были реакции в месте инъекции. Следует подчеркнуть, что частота развития местных реакций у пациентов, применявших ГА в дозе 40 мг 3 раза в неделю, была приблизительно на 20–50% меньше, чем в предыдущих исследованиях с применением ГА в дозе 20 и 40 мг ежедневно. Частота немедленных постинъекционных реакций системного характера (7,6%) также была меньше, чем в других плацебоконтролируемых исследованиях с применением ГА в дозе 20 мг, в которых этот показатель составлял приблизительно 15%.

Таким образом, результаты исследования GALA свидетельствуют о том, что применение ГА в дозе 40 мг 3 раза в неделю является безопасным и эффективным у пациентов с РРС. По мнению исследователей, этот режим дозирования может являться альтернативным для больных РРС, предпочитающих менее частое применение инъекций. ●



**АТМОСФЕРА**  
**atm-press.ru**

**На сайте atm-press.ru вы сможете ПРИОБРЕСТИ все наши книги и журналы по издательским ценам без магазинных наценок.**

**Также на сайте atm-press.ru В БЕСПЛАТНОМ ДОСТУПЕ вы найдете архив журналов “Атмосфера. Новости кардиологии”, “Нервные болезни”, “Нервы”, “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”, “Астма и аллергия”, “Лечебное дело”, переводы на русский язык руководств и брошюр.**