

# Основы изучения безопасности лекарственных средств. Спектр редких и неожиданных неблагоприятных реакций бисфосфонатов

И.С. Дыдыкина, П.С. Дыдыкина, Ю.В. Муравьев

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

*Представлены классификация и характеристика неблагоприятных реакций (НР) лекарственных средств (ЛС). На примере бисфосфонатов (БФ), которые используются более 30 лет для профилактики и лечения всех форм остеопороза (ОП), признаны препаратами «первой линии» лечения ОП, прослежена история изучения редких и неожиданных НР. На сегодняшний день прямая связь между редкими НР и приемом БФ остается недоказанной. Представляется необоснованным предложение о сокращении назначений БФ. Доказательства эффективности и безопасности БФ при ОП получены и подтверждены многочисленными исследованиями, многолетней реальной практикой. На сегодняшний день самым изученным БФ является алендронат (фосаванс).*

**Ключевые слова:** лекарственные средства, неблагоприятные реакции, бисфосфонаты.

**Контакты:** Ирина Степановна Дыдыкина [dydykina\\_is@mail.ru](mailto:dydykina_is@mail.ru)

*Bases for the study of the safety of medicines. The spectrum of rare and unexpected ad-verse reactions of bisphosphonates*

*I.S. Dydykina, P.S. Dydykina, Yu.V. Muravyev*

*Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow*

*The paper presents a classification of adverse drug reactions and their characteristics. Bisphosphonates (BP) that have been prescribed for more than 30 years to prevent and treat all forms of osteoporosis (OP) and recognized as first-line drugs for its treatment are used as an example to see the history of investigating rare and unexpected adverse reactions. The direct correlation between the rare adverse reactions of Ps and their use remains to be proven today. The proposal to reduce the prescriptions of BPs is unfounded. The evidence for the efficacy and safety of BPs in OP has been obtained and confirmed by multiple trials and many years of real practice. Alendronate (fosavance) is the most studied BP now.*

**Key words:** medicines, adverse reactions, bisphosphonates.

**Contact:** Irina Stepanovna Dydykina [dydykina\\_is@mail.ru](mailto:dydykina_is@mail.ru)

Целью назначения любого лекарственного средства (ЛС) является развитие определенных реакций организма. К сожалению, реакции эти могут быть не только терапевтическими (ожидаемыми), способствующими достижению лечебного эффекта, но и «побочными» — как желательными, так и нежелательными, в том числе неблагоприятными.

Согласно определению ВОЗ, неблагоприятная реакция (НР) — любая непреднамеренная и вредная для организма реакция, которая возникает при использовании препарата в обычных дозах с целью профилактики, лечения или диагностики. Синонимами НР являются лекарственно-ассоциированные, лекарственно-обусловленные, или ятрогенные, заболевания [1].

НР могут быть причиной отмены препарата, препятствовать проведению длительных курсов терапии, вызывать токсические реакции и различные расстройства функций организма, требовать назначения дополнительного лечения, госпитализации, оперативного вмешательства, ухудшать качество жизни пациентов. Проблема уменьшения (исключения) числа и тяжести НР при выборе любого ЛС занимает 2-е место после решения вопроса о его высокой терапевтической эффективности.

Частоту НР оценивают по шкале, предложенной в классификации FDA. Частые реакции — >1 случая на 100 человек; нечастые — < 1 случая на 100 человек; редкие — <1 случая на 1000 больных, принимающих ЛС [1].

По типу развития различают прямые и опосредованные (косвенные) НР. Так, при назначении цитостатиков отмечается их прямое повреждающее действие на иммунокомпетентные клетки, а присоединение инфекции рассматривается как опосредованная реакция.

## Классификация и характеристика НР

По выраженности НР могут быть легкими, средней тяжести, тяжелыми и смертельными. Как правило, легкие НР не требуют отмены препарата, исчезают при снижении дозы. Необходимость прекратить прием препарата и назначить симптоматическую (специальную) терапию возникает при НР средней тяжести. Если прием ЛС приводит к инвалидизации, потере трудоспособности, вызывает уродства, злокачественные перерождения, представляет угрозу для жизни, НР классифицируют как тяжелые и смертельные. Иногда выделяют серьезные НР. К ним относят: возникновение угрожающего жизни состояния, летальный исход, инвалидизацию, потерю трудоспособности, госпитализацию, врожденные аномалии и уродства развития плода, новооб-

## Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

разования. НР могут *зависеть от дозы ЛС* (дозозависимые) и *времени развития* (реакции немедленного типа, отдаленные и отсроченные) [1].

Клинические проявления НР многообразны – от гиперемии или зуда кожи, лихорадки, тошноты до таких редких синдромов, как синдром Рея, Стивена–Джонсона, синдром Лайелла и др., аллергических, анафилактических, цитотоксических и цитолитических реакций.

Особый интерес представляют неожиданные неизвестные реакции, т. е. такие сведения о природе и тяжести которых отсутствуют в инструкции по применению препарата. Их не ожидают, исходя из существующих знаний о свойствах ЛС.

Поскольку НР на ЛС гетерогенны, предложено несколько их классификаций. Различают следующие НР: *фармакодинамические* (НПВП-индуцированные гастропатии); *токсические* (нарушение слуха и поражение почек при применении аминогликозидов, НПВП); *иммунные и аллергические* (анафилактический шок при введении ЛС); *фармакогенетические*, связанные с дефектами ферментов (гемолитическая анемия вследствие врожденной недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы при применении сульфаниламидов); *синдром отмены и синдром абстиненции* (при использовании не прямых антикоагулянтов, глюкокортикоидов – ГК, барбитуратов, опиатов и др.). НР могут быть *мутагенными* (влияние на геномный аппарат гамет антибластомных ЛС), *онкогенными* (антибластомные ЛС, эстрогены), *эмбриотоксическими, тератогенными и фетотоксическими* (возникают у эмбриона или плода при применении ЛС во время беременности). Выделяют также *лекарственную устойчивость и толерантность* (приобретенная устойчивость или резистентность микроорганизмов к антибактериальным средствам, нитратная толерантность при систематическом использовании нитратов).

Наибольшее распространение получила классификация, используемая в программах ВОЗ [1], в соответствии с которой выделяют 4 типа НР: А, В, С, D (табл. 1).

Источники и методы выявления НР типа А – экспериментальные и клинические исследования (II–IV фаза), мониторинг с учетом выписанных рецептов, спонтанные сообщения (добровольное информирование медицинскими работниками органов и центров по контролю безопасности

лекарств о НР). Эти реакции у большинства ЛС хорошо известны и подробно описаны в справочниках и руководствах.

Реакции типа В также отслеживают с помощью спонтанных сообщений и мониторинга с учетом выписываемых рецептов. Особого внимания заслуживают регистрация диагнозов, учет заболеваемости и потребления лекарств, информация о больных с НР, полученная из разных источников.

Наиболее надежным методом учета НР типа С являются когортные или популяционные исследования «случай–контроль», длительные проспективные наблюдения за больными, получающими ЛС. Определяются заболеваемость и потребность в ЛС, большое внимание уделяется информации о больных, полученной из разных источников.

Установить взаимосвязь между отсроченными НР, развитием опухоли, мутагенными, тератогенными эффектами, дефектами репродуктивной системы и применением ЛС – реакции типа D – бывает сложно из-за того, что эти события отделяет длительное время.

В 1976 г. описаны [2] склонность НР маскировать первоначальные заболевания и 5 причин, по которым НР остаются нераспознанными:

- 1) НР могут быть настолько необычными и неожиданными, что трудно заподозрить их связь с ЛС;
- 2) вызываемые ЛС расстройства могут имитировать естественные болезни;
- 3) НР появляются с длительной отсрочкой;
- 4) ЛС может вызывать рецидив естественного заболевания или расстройства у чувствительных лиц;
- 5) клиническая картина заболевания может быть настолько сложной, что обусловленные ЛС реакции остаются незамеченными.

Затруднять выявление НР может и сопутствующая терапия. Для отнесения НР к категории «сигнальной» нужно, чтобы она фигурировала не менее чем в 3–9 сообщениях. В процессе выявления конкретной НР можно выделить три этапа: *латентный период* – накопление подозрений; усиление сигнала о подозреваемой НР – *«количество переходит в качество»*; этап оценки – *подтверждение и объяснение данных*. Специалисты по контролю и мониторингу безопасности ЛС делают обобщающие выводы, публикуют *раннее предупреждение о возможной связи* подозреваемого препарата (ПП) и изу-

Таблица 1. Типы НР

Тип НР	Причина возникновения и характеристика	Частота возникновения	Летальность
А	Связь со временем приема ЛС обычно прослеживается. В основном обусловлены фармакологическими свойствами препарата. Специфичны, предсказуемы	Часто (>1 на 100), 75–80% от всех НР, дозозависимость	Невысокая
В	Связь со временем приема ЛС прослеживается. Обычно имеются предрасполагающие факторы. Иммуноаллергическая природа НР, генетически детерминированные реакции. Низкая базовая (спонтанная) частота. Непредсказуемые, неожиданные, серьезные	Редко (<1 на 1000), 25% от всех НР, не связаны с дозой	Высокая
С	Не всегда определяется связь между началом лечения и развитием НР. На фоне длительной терапии возможно возникновение нового заболевания. Низкая базовая (спонтанная) частота. Как правило, малообратимые или необратимые к моменту выявления. Обычно специфичные. Характерные, серьезные, тяжелые, персистирующие	Редко (<1 на 1000), трудно диагностируемые	Низкая
Д	Отсроченные реакции (месяцы, годы). Тяжелые малообратимые или необратимые к моменту выявления (канцерогенные, мутагенные, тератогенные эффекты, дефекты репродуктивной системы и др.)	Редко (<1 на 1000), крайне трудно диагностируются с применением специальных методов	Высокая

чаемой НР. Выдвигают гипотезы, предположения, которые проверяют в фармакоэпидемиологических исследованиях, готовят предложения о принятии соответствующих мер (ограничение или запрещение применения ПП, дополнения к инструкции). Сведения публикуют с целью информирования и повышения уровня образования врачей, защиты больного.

ВОЗ разработала количественные и качественные критерии для оценки сигналов о НР:

- *сила связи* НР и ПП — оценка числа сообщений и ее значение;
- *постоянство данных* и наличие характерных признаков НР, анализ противоречивых данных;
- *взаимосвязь экспозиции «лекарство—ответ»* с анализом места, времени возникновения, зависимости НР от дозы ПП, обратимости НР;
- *подтверждение гипотезы* и изучение результатов фармакологических исследований, возможных механизмов взаимодействия;
- *оценка экспериментальных данных* — анализ результатов повторного введения ПП, обнаружения к нему антител, необычных метаболитов и/или высоких концентраций ПП в крови, тканях. Используются высокоспецифичные диагностические, лабораторно-инструментальные методы диагностики;
- *проведение аналогий*, изучение предшествующего опыта применения подобных ЛС, анализ, сопоставление известных реакций, вызванных ПП;
- *характер и качество данных* — тщательная оценка точности и степени достоверности сведений, представленных в документации.

Определение степени достоверности связи между НР и ПП, или причинно-следственной связи, — важный этап анализа и систематизации поступающих сообщений. Не существует общих стандартных подходов. В Центре по мониторингу лекарств ВОЗ выделяют 6 степеней достоверности, в странах Евросоюза — только 3.

Одним из важных условий для получения достоверных данных о частоте развития НР (*особенно редких*) является *достаточное количество больных*, принимающих ЛС. При определении числа больных, необходимых для выявления НР, возникающих с определенной частотой, нужно знать *базовую (спонтанно возникающую) частоту* подобных НР в популяции. Например, если требуется выявить НР, возникающую с частотой 1 на 2000 потребителей, на фоне низкой базовой частоты (1 на 100 000) исследуемая популяция должна состоять из не менее чем 15 000 потребителей ЛС. Для выявления НР с частотой 1 на 10 000 нужно не менее 100 000 потребителей. Чем выше базовая частота, тем больше будет число исследуемых больных и время исследования [3].

Очевидно, что ни одно клиническое исследование ЛС не может обеспечить достаточную базовую частоту для выявления всех НР. Поэтому выявление редких реакций бывает *отсроченным*.

На примере бисфосфонатов (БФ), которые используются более 30 лет для профилактики и лечения всех форм остеопороза (ОП), признаны препаратами «первой линии» у таких пациентов, можно проследить историю изучения редких и неожиданных НР. БФ также применяют при гиперкальциемии, болезни Педжета, остеолитических состояниях у больных со злокачественными опухолями и метастазами в кости.

## БФ

Современные азотсодержащие БФ относятся к дифосфоновым кислотам, являются синтетическими аналогами пирофосфата. Отличие химической структуры БФ от таковой пирофосфатов заключается в том, что у БФ центральный атом кислорода заменен на атом углерода (Р-С-Р-связь вместо Р-О-Р-связи). В структуре БФ имеются две боковые цепи: одна содержит ОН-группу, увеличивающую физико-химическое связывание с гидроксипатитом кости, а вторая определяет биологическое действие БФ [4, 5].

Механизм действия всех БФ заключается в блокировании фермента фаннезилпирофосфатсинтазы, снижении способности остеокластов (ОК) разрушать костную ткань вследствие накопления непренилированных мелких белков внутри клетки и нарушения цитоскелета ОК [6]. Степень связи различных БФ с гидроксипатитом и фаннезилпирофосфатсинтазой отличается, что, по мнению некоторых исследователей [6–8], создает предпосылки для различий в эффективности и безопасности препаратов.

Селективное действие на костную ткань связано с высоким сродством БФ к кристаллам гидроксипатита. БФ «присутствуют» в местах образования новой кости до тех пор, пока не произойдет замена старой кости [9, 10]. Основные фармакологические эффекты БФ — угнетение костной резорбции, снижение секреции лизосомальных ферментов ОК, снижение активации ремоделирования за счет снижения активности и даже гибели ОК [11, 12]. БФ уменьшают или предупреждают отрицательное влияние на кость практически всех известных стимуляторов резорбции [12, 13]. Наряду с угнетением резорбции они тормозят процессы минерализации скелета и мягких тканей [12, 14]. Исследования *in vitro* свидетельствуют о том, что под влиянием БФ остеобласты снижают секрецию остеокласт-стимулирующего фактора [9, 12]. Описаны анаболические эффекты БФ, способность блокировать апоптоз остеобластов и остеоцитов, стимулировать образование новой кости [12]. Длительное применение БФ сопровождается положительными изменениями микроархитектоники кости, увеличением толщины трабекул, механической прочности кости. Так, гистоморфометрические исследования костных биоптатов показали, что микроархитектоника кости у женщин, в течение нескольких лет получавших БФ, соответствует таковой у женщин в менопаузе [15–18].

Всасывание БФ происходит частично в желудке, в основном в тонком кишечнике [4, 19]. При пероральном приеме всасывается не более 1–10% препарата, при этом до 50% восавшегося вещества депонируется в костях. В костной ткани БФ сохраняются длительно, практически всю оставшуюся жизнь [4, 9, 20]. Всасывание БФ снижается при одновременном приеме пищи, антацидов, солей кальция и железа. БФ не метаболизируются, выводятся почками в неизменном виде. Длительная терапия БФ эффективна при дополнительном приеме солей кальция до 1 г/сут и витамина D 400 МЕ/сут [10, 19, 21]. Интервал между приемом БФ и других ЛС должен составлять как минимум 1 ч.

Поскольку эффективность терапии зависит от комплаентности (насколько правильно принимается ЛС) и приверженности (как долго принимается ЛС) пациента лечению, были предложены формы БФ (пероральные и парентеральные), позволяющие сократить кратность приема препарата до 1 раза в неделю, в мес, в 3 мес, в год. Такой режим

терапии способствовал увеличению числа больных, продолжавших (не прекративших) лечение БФ в течение года и более по сравнению с ежедневным приемом [22–28].

Для получения доказательств эффективности и безопасности БФ при лечении ОП проведен ряд международных крупномасштабных длительных многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых или маскированных исследований (РКИ), отвечающих самым высоким требованиям доказательной медицины и позволивших рекомендовать БФ для широкого использования в клинической практике. При планировании исследований было рассчитано необходимое количество пациентов, обозначены конечные точки и критерии отбора с учетом факторов риска переломов, исходя из цели исследования (предупреждение снижения минеральной плотности кости – МПК или риска переломов). Как правило (по этическим соображениям), в плацебоконтролируемые исследования не включают пациентов с очень высоким риском переломов, тяжелыми сопутствующими заболеваниями и принимающих большое количество ЛС, поэтому пациенты, участвующие в РКИ, существенно отличаются от конкретных больных, которым нужна помощь.

Среди азотсодержащих БФ наибольший опыт применения имеется у алендроната (фосамакс 10 мг/сут или 70 мг/нед, фосаванс – комбинация алендроната 70 мг с холекальциферолом 2800 МЕ в форме таблетки для приема 1 раз в неделю). В РКИ было включено более 19 000 пациентов. В реальной клинической практике препарат используется более 15 лет. Только в США за этот период выписано более 150 млн рецептов.

Очевидно, что в подавляющем большинстве РКИ не могут быть получены данные о развитии НР, особенно редких, неожиданных, отсроченных, так как количество больных и продолжительность исследования недостаточны для их выявления. Особый интерес представляют отчеты популяционных и когортных исследований БФ, анализ национальных баз данных и регистров, объединяющих десятки тысяч потребителей БФ, спонтанные (добровольные) сообщения, позволяющие выявлять редкие НР.

#### **Редкие НР верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), рак пищевода и желудка**

При анализе безопасности перорального приема алендроната, ризедроната и ибандроната обращено внимание на поражение верхних отделов ЖКТ, возникновение (менее 1% случаев) серьезных НР, таких как язва желудка и двенадцатиперстной кишки, язвы пищевода, пептические язвы, эзофагит с (без) поражением слизистой оболочки [29–32]. Эти НР имеют выраженные клинические проявления (загрудинная боль, дисфагия, стойкая изжога), осложняются кровотечением и перфорацией, плохо поддаются терапии, могут приводить к формированию рубцовой стриктуры, летальному исходу.

Причина негативного влияния БФ на слизистую оболочку верхних отделов ЖКТ неясна. Обсуждается гипотеза «контактного повреждения» эпителиальных клеток пищевода органическим пирофосфатным комплексом, обладающим кислотными свойствами. Подтверждает эту гипотезу низкий риск эрозивно-язвенных изменений ЖКТ при парентеральном введении БФ, использовании алендроната 1 раз в неделю по сравнению с ежедневным приемом с тщательным соблюдением рекомендаций по его приему.

Более низкая частота НР со стороны ЖКТ также отмечена при терапии оригинальным алендронатом по сравнению с его дженериками, что, по-видимому, объясняется различием в составе оболочки и компонентов таблетки, от которых зависят скорость всасывания, время и степень контакта с поверхностью пищеварительного канала. В ретроспективном исследовании при сравнении частоты НР верхних отделов ЖКТ у 6962 больных, принимавших алендронат 10 мг ежедневно (оригинальное лекарство и 2 дженерика) или оригинальный алендронат 70 мг/нед, оказалось, что потребность в назначении гастропротективных препаратов и проведении диагностической эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) была достоверно меньше у получавших оригинальный БФ. Алендронат в дозе 70 мг/нед показал наилучший профиль безопасности [33].

Опубликовано несколько обзоров, в том числе в отечественной литературе, посвященных гастроинтестинальному профилю безопасности БФ, в частности развитию под их влиянием патологии пищевода [34–39]. Эти работы не позволяют выделить конкретный пероральный БФ и возложить на него весь груз ответственности за возникновение НР. Так, в крупном 3-летнем плацебоконтролируемом РКИ (n=6459) при изучении эффективности и безопасности алендроната в дозе 5–10 мг/сут количество язвенных поражений слизистой, кровотечений и перфораций в группе получавшей препарат оказалось даже чуть меньше, чем в группе плацебо – 1,6 и 1,9% соответственно. Эзофагит был диагностирован у 0,7 и у 0,4% соответственно, различия незначимы [40]. Один из первых обзоров безопасности алендроната по данным национальной аптечной сети Великобритании был опубликован в 1996 г. На тот момент препарат принимали 475 тыс. пациентов. НР, связанные с патологией пищевода, отмечены у 199 (0,04%) человек, у 22 из них диагностированы язвы пищевода, а у 4 – кровотечение и стриктуры [41].

Большую озабоченность вызвали сообщения о развитии рака пищевода после применения алендроната [42–44]: 23 случая – в США и 31 случай – в Европе и Японии. ПП у 6 пациентов были ризедронат, этидронат, ибандронат или комбинация этих препаратов, у 21 – алендронат; в 4 случаях БФ расценены как сопутствующие препараты. Однако отсутствие данных об ожидаемой частоте рака пищевода в популяции, а также контрольной группы, полной информации о наличии факторов риска, хронической гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, длительности приема и дозе препаратов во всех описанных случаях снижает ценность этих сообщений.

Анализ национального регистра Дании за 1995–2005 гг. [45] позволил выявить 37 случаев рака пищевода и 48 случаев рака желудка на 128 300 пациентов-лет. Сравнивали 13 678 пациентов с переломами, которым выписано более 1 рецепта на пероральный БФ (алендронат – 62%, этидронат – 36%, ибандронат, ризедронат или клондронат – 2%), с 27 356 сопоставимыми пациентами, которым никогда не назначали БФ. Учитывали сопутствующие заболевания и лекарственную терапию. Медиана продолжительности приема БФ составила 1,5 года (в среднем – 2,1 года), средний возраст пациентов – 74,3±8,8 года. Было доказано отсутствие повышенного риска возникновения рака желудка или пищевода (комбинированный исход) у лиц, принимавших пероральные БФ (ОР 0,78; 95% ДИ 0,49–1,26) и рака пищевода (ОР 0,35; 95% ДИ 0,14–0,85; p=0,02). Риск рака желудка

## Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

был одинаковым у пациентов, принимавших пероральные БФ, и в группе контроля (ОР 1,23; 95% ДИ 0,68–2,22;  $p=0,49$ ).

Отмечая недостатки своего исследования (широкий ДИ из-за низкой частоты возникновения рака, возможное смещение оценок из-за преобладания в когорте, принимающей БФ, пациентов без симптомов со стороны ЖКТ, высокую вероятность завышенной оценки ОР, так как ЭГДС чаще проводится пациентам, принимающим БФ), авторы делают вывод о том, что «данных, подтверждающих предположение о повышении риска рака пищевода на ранних этапах терапии пероральными БФ» не выявлено.

В другом сравнительном исследовании представлен анализ частоты возникновения рака пищевода на фоне приема пероральных БФ или других препаратов для лечения ОП (ралоксифен или кальцитонин) и результатов эпидемиологического исследования SEER (Surveillance, Epidemiology and Results), включавшего мужчин и женщин 65 лет и старше. Доказательств увеличения частоты рака пищевода среди пациентов, принимавших пероральные БФ, по сравнению с больными, лечеными другими препаратами, не получено [46]. В табл. 2 представлен анализ заболеваемости раком пищевода.

Фармакокинетические исследования, результаты клинических исследований пероральных БФ позволили выработать рекомендации по их приему, показания и противопоказания. *Пероральные БФ необходимо принимать утром натощак за 30–60 мин до первого приема пищи*, запивая стаканом воды, и все это время *следует находиться в вертикальном положении для предупреждения гастроэзофагального рефлюкса, который может привести к эзофагиту*. Пациенты не должны рассасывать или разжевывать таблетки из-за возможного изъязвления слизистой оболочки полости рта и глотки. Пероральные БФ противопоказаны пациентам с заболеваниями пищевода, при которых замедлено его опорожнение (например, стриктура или ахалазия), и пациентам, которые не могут находиться в вертикальном положении в течение 30 мин. В противопоказаниях оговорены случаи гипокальциемии и гиперчувствительности к любому из компонентов БФ.

#### Неожиданные НР при приеме БФ – фибрилляция предсердий

Другое *неожиданное и серьезное* проявление НР, которое широко обсуждается и изучается, – нарушение ритма сердца (фибрилляция предсердий). Потенциальный механизм этого осложнения также остается неясным. О фибрилляции предсердий стало известно после получения результатов исследования золедроновой кислоты, в котором приняли участие 7765 человек. В группе лечения обнаружено 50 случаев фибрилляции предсердий, а в группе контроля – 20 ( $p<0,001$ ). Клинические проявления нарушения ритма у 47 из 50 женщин были отмечены более чем через 30 дней после инфузии БФ [47].

FDA представило обзор исследований, в которых 19 687 человек получали БФ, а 18 358 сопоставимых больных – плацебо. Период наблюдения составил от 6 мес до 3 лет. Четкой связи между лечением БФ и частотой серьезной или нефатальной фибрилляции предсердий не установлено. Увеличение дозы или продолжительности приема БФ не

связано с повышением риска фибрилляции предсердий [48–50]. В анализе регистров, наблюдательных исследованиях, метаанализе, проведенном А. Мак, не получено доказательств увеличения риска фибрилляции предсердий у пациентов, леченных БФ [51–54].

При проведении дополнительного (вторичного) анализа результатов РКИ алендроната и ибандроната данных, свидетельствующих о значимом увеличении риска фибрилляции предсердий, также не выявлено [19, 55, 56]. Не отмечено и значимого увеличения частоты аритмий в РКИ [57], в котором пожилые пациенты после перелома проксимального отдела бедра получали золедронат.

FDA сделано заявление, что имеющиеся в настоящее время данные не дают оснований для отказа от назначения БФ или прекращения лечения. Однако из инструкции по применению этот побочный эффект не исключен.

#### Остеонекроз челюсти

Примером *неожиданной редкой тяжелой НР*, связанной с приемом БФ, является патология челюсти, объединенная названием «остеонекроз челюсти». Американская ассоциация челюстно-лицевых хирургов считает, что остеонекроз челюсти, ассоциированный с приемом БФ, может быть ди-

Таблица 2. Заболеваемость раком пищевода

Группа	Заболеваемость на 100 000	Отношение показателей заболеваемости (95% ДИ)
Пациенты, принимавшие пероральные БФ	26,7	–
Пациенты, принимавшие ралоксифен или кальцитонин	48,4	0,55 (0,06 – 4,72)*
Реестр SEER	23,7	1,12 (0,26 – 4,84)*

*Примечание.* \*Широкие ДИ обусловлены низкой частотой заболевания.

агностирован у пациентов с оголенной некротизированной костью в челюстно-лицевой области, незаживающей в течение более чем 8 нед, которые принимают БФ или только что закончили лечение этими препаратами и не получали лучевой терапии на область челюсти в анамнезе [58].

Случаи остеонекроза челюсти у пациентов с ОП на фоне приема БФ чрезвычайно редки. Например, по данным, поступившим из Австралии, остеонекроз челюсти отмечен у 0,01–0,04% пациентов, получающих алендронат [59], в Германии наблюдали 0,00038% таких больных (3 случая на 780 000 пациентов) [60].

При анализе 355 больных с остеонекрозом челюсти, развившимся на фоне приема БФ, было установлено, что 94% больных имели онкологическую патологию (миеломная болезнь, рак молочной железы с метастазами в костную ткань) и только 4% – ОП [61]. 35% больных принимали золедронат, 31% – памидронат, 28% – памидронат и золедронат, 4,2% – алендронат, 0,6% – алендронат и золедронат, по 0,3% (1 человек) – ризендронат; ибандронат; ибандронат и золедронат; памидронат, золедронат, алендронат [61]. Из 15 больных с ОП и остеонекрозом челюсти, 13 получали алендронат, 1 – ризендронат и 1 – алендронат и золедронат.

Оценка этих случаев позволила выделить факторы риска развития остеонекроза челюсти при приеме БФ. Наиболее существенными являются: тип БФ (преимущественно золедронат и памидронат у онкологических больных), сто-

## Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

матологические хирургические манипуляции, зубные импланты, прием ГК, цитостатиков, циклофосамида, талидомида, эритропоэтина, лучевая терапия, злоупотребление алкоголем, курение, а также сахарный диабет и ожирение [62]. Сопоставление приема БФ и случаев патологии челюсти, в том числе наиболее тяжелых форм остеонекроза, потребовавших хирургического вмешательства, зависимости или ассоциации этих двух факторов не выявило [63].

Таким образом, остеонекроз челюсти имеет гетерогенную природу и недостаточно изучен. Причинно-следственная связь между его возникновением и приемом БФ у пациентов с ОП окончательно не доказана. Очевидно, что необходимо более глубокое изучение случаев остеонекроза челюсти, в том числе у пациентов, никогда не принимавших БФ.

## Подвертельные переломы

НР могут иметь проявления, сходные с таковыми заболевания, для лечения которого используется ЛС, особенно если эти расстройства преобладают в клинической картине. Опубликованы данные нескольких исследований, в которых описаны низкоэнергетические подвертельные (атипичные) переломы у больных ОП, длительно (в среднем 4 года) принимавших БФ [64]. Характерные рентгенологические признаки таких переломов — утолщение кортикального слоя в латеральной части подвертельной области, поперечная локализация перелома и медиальные кортикальные выступы. Высказано предположение о том, что переломы связаны со способностью БФ нарушать ремоделирование костной ткани и, как следствие, препятствовать восстановлению микроповреждений, ослаблять определенные участки кости. Однако эти исследования были ретроспективными, нерандомизированными и включали небольшое число пациентов, получавших БФ. В них не учитывались другие факторы, которые могли повышать риск переломов, такие как прием системных ГК, ревматические заболевания, сахарный диабет 2-го типа и др. Представляется справедливым заключение о том, что прежде чем решать вопрос о возможном патогенезе атипичных переломов, необходимо определить истинные масштабы проблемы и реальную распространенность подвертельных переломов в популяции и у пациентов, принимающих препараты для лечения ОП [65]. Данные должны быть подтверждены результатами определения маркеров метаболизма костной ткани в крови и моче, биопсии подвздошной кости (если это возможно) и описанием сопутствующей патологии. Таким образом, для выводов о связи между длительным приемом БФ и переломами пока недостаточно данных, необходимо проведение широкомасштабных проспективных рандомизированных контролируемых исследований.

Системные реакции на БФ, реакции гиперчувствительности, включая крапивницу, эритему, повышение температу-

ры, ангионевротический отек, встречаются очень редко [66]. Так же редки и к тому же мало изучены такие НР, как увеит, перисклерит, склерит. Исход указанных глазных реакций благоприятный, но при возобновлении приема БФ НР рецидивирует. Требуется отмена БФ, лечение у офтальмолога [67].

Таким образом, обсуждение спектра НР при лечении БФ показало, что РКИ не могут выявить всех реакций, а тем более редких, отсроченных, дозозависимых и неожиданных. Очень сложно установить связь многих НР с применением БФ. НР, возникающие в реальной клинической практике, представляют огромный интерес, но подлежат проверке. Чрезвычайно важны спонтанные сообщения, добровольное участие врачей и пациентов в информировании служб по мониторингу безопасности ЛС о НР, взвешенная и объективная оценка этих реакций. Однако опасения могут быть завышенными. Так, с учетом связи между приемом БФ и патологией верхних отделов ЖКТ, несомненно, все события и симптомы неблагоприятно со стороны органов ЖКТ скорее всего будут истолкованы как НР.

Следует помнить, что НР, возникающая «на фоне» приема БФ, еще не означает «из-за» или «вследствие». Необходимо, как уже говорилось, *накопление, подтверждение и объяснение данных*. Раннее предупреждение о возможной связи ПП и изучаемой НР важно для информирования и повышения уровня образования врачей, защиты больного, принятия соответствующих мер.

Сегодня прямая связь между редкими НР и приемом БФ остается спорной, недоказанной. Представляется необоснованным заявление (предложение) о сокращении назначений БФ. БФ — высокоэффективные препараты для лечения ОП. Доказательства их эффективности и безопасности получены и подтверждены многочисленными исследованиями, многолетней реальной практикой. Самым изученным БФ является фосамакс. Длительное (с 1995 г.) применение фосамакса (алендронат 70 мг/нед), а с 2005 г. — фосаванса (комбинация алендроната 70 мг и холекальциферола 2800 МЕ для приема 1 раз в неделю) огромным количеством больных ОП во многих странах мира, в том числе в России, позволяет говорить о **безопасности пероральной терапии БФ (при условии соблюдения рекомендаций по приему), в частности оригинального алендроната (фосамакс/фосаванс)**. До настоящего времени алендронат оставался единственным патогенетическим средством профилактики и лечения всех форм ОП (постменопаузального, сенильного, глюкокортикоидного, а также ОП у мужчин). Комбинация БФ и витамина D рассматривается как стандарт терапии ОП, цель которой — предотвращение возникновения новых случаев переломов, снижение смертности от переломов проксимального отдела бедра, улучшение качества и продолжительности жизни.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Осложнения фармакотерапии. Неблагоприятные побочные реакции лекарственных средств. Т. 1. Под ред. Д.В. Рейхарта. М.: Литтерра, 2007;256 с.
2. Vere D.W. Drug adverse reactions as masqueraders. *Adverse Drug React Bull* 1976;60:208–11.
3. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств. Под ред. Ю.Б. Белоусова. М.: Изд-во Общества клинических исследований, 2000;579 с.
4. Шварц Г.Я. Фармакотерапия остеопороза. М.: МИА, 2002;410 с.
5. Davidson M.R. Pharmacotherapeutics for osteoporosis prevention and treatment. *J Midwifery Womens Health* 2003;48:39–52.
6. Russell R.G., Watts N.B., Ebtino F.H. et al. Mechanisms of actions of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteop Int* 2008;19:733–59.
7. Nancollas G.H., Tang R., Phipps R.J. et al. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone* 2006;38:617–27.
8. Lawson M.A., Xia Z., Barnett B.L. et al.

## Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

- Differences between bisphosphonates in binding affinities for hydroxyapatite. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2009;92B:149–55.
9. Ригтз Б.Л., Мелтон Л.Д. Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение. М.: Бином, 2000;558 с.
10. Eastell R. Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl Med J* 1998;338(11):736–46.
11. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998;19:80–100.
12. Rogers M.J. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Curr Pharm Des* 2003;9:2643–58.
13. Boivin G.Y., Chavassieux P.M., Santora A.C. et al. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women. *Bone* 2000;27(5):687–94.
14. Mashiba T., Turner C.H., Hirano T. et al. Effects of suppressed bone turnover by bisphosphonates on microdamage accumulation and biomechanical properties in clinically relevant skeletal sites in beagles. *Bone* 2001;28(5):524–31.
15. Recker R., Ensrud K., Diem S. et al. Normal bone histomorphometry and 3D microarchitecture after 10 years alendronate treatment of postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2004;19:45.
16. Black D.M., Schwartz A.V., Ensrud K.E. et al. FLEX Research Group. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006;296(24):2927–38.
17. Recker O.P., Weinstein R.S., Chesnut C.H. 3rd et al. Histomorphometric evaluation of daily and intermittent oral ibandronate in women with postmenopausal osteoporosis: results from the BONE study. *Osteop Int* 2004;15(3):231–7.
18. Recker O.P., Delmas P.D., Halse J. et al. Effects of intravenous zoledronic acid once yearly on bone remodeling and bone structure. *J Bone Miner Res* 2008;23(1):6–16.
19. Chesnut C.H., Skag A., Christiansen C. et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone and Mineral Research* 2004;19:1241–9.
20. Rodan G., Reszka A., Golub E. et al. Bone safety of long-term bisphosphonate treatment. *Curr Med Res Opin* 2004;20(8):1291–300.
21. Monier-Faugere M.C., Geng Z., Paschalis E.P. et al. Intermittent and continuous administration of the bisphosphonate ibandronate in ovariectomized beagle dogs: effects on bone morphometry and mineral properties *J Bone Miner Res* 1999;14:1768–78.
22. Baroutsou B., Babiak D., Stamatidou A. et al. Patient compliance and preference of alendronate once weekly administration in comparison with daily regimens for osteoporotic postmenopausal women. *Ann Rheum Dis* 2004;63(Suppl. 1):455(SATO240).
23. Simon J.A., Lewiecki E.M., Smith M.E. et al. Patient preference for once-weekly alendronate 70 mg versus once-daily alendronate 10 mg: a multicenter, randomized, open-label, cross-over study. *Clin Ther* 2002;24:1871–86.
24. Kendler D., Kung A.W., Fuleihan G.H. et al. Patients with osteoporosis prefer once weekly to once daily dosing with alendronate. *Maturitas* 2004;48:243–51.
25. Cramer J., Amonkar M.M., Hebborn A. et al. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1453–60.
26. Emkey R., Koltun W., Beusterien K. et al. Patient preference for once-monthly ibandronate versus once-weekly alendronate in a randomized, open-label, cross-over trial: the Boniva Alendronate Trial in Osteoporosis (BALTO). *Curr Med Res Opin* 2005;21(12):1895–903.
27. Hamilton B., McCoy K., Taggart H. Tolerability and compliance with risedronate in clinical practice. *Osteop Int* 2003;14:259–62.
28. Solomon D.H., Avorn J., Katz J.N. et al. Compliance with osteoporosis medications. *Arch Intern Med* 2005;165:2414–9.
29. Lanza F., Sahba B., Schwartz H. et al. The upper GI safety and tolerability of oral alendronate at a dose of 70 milligrams once weekly: a placebo-controlled endoscopy study. *Am J Gastroenterol* 2002;97(1):58–64.
30. Cryer B., Miller P., Petruschke R.A. et al. Upper gastrointestinal tolerability of once weekly alendronate 70 mg with concomitant non-steroidal anti-inflammatory drug use. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21(5):599–607.
31. Lanza F.L., Rack M.F., Li L. et al. Placebo-controlled, randomized, evaluator-blinded endoscopy study of risedronate vs. aspirin in healthy postmenopausal women. 2001;2:S227.
32. MacLean C., Newberry S., Maglione M. et al. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. *Ann Intern Med* 2008;148(3):197–213.
33. Halkin H., Dushenat M., Silverman B. et al. Brand versus generic alendronate: gastrointestinal effects measured by resource utilization. *Ann Pharmacother* 2007;41(1):29–34.
34. Valean S., Petrescu M., Catinean A. et al. Pill esophagitis. *Rom J Gastroenterol* 2005;14(2):159–63.
35. Fernandes P., Pires M., Gouvea A. Ulcerative esophagitis associated with the use of alendronate sodium: histopathological and endoscopic features. *Arq Gastroenterol* 2002;39(3):173–6.
36. Girelli C., Reguzzoni G., Rocca F. Alendronate-induced esophagitis. A report of 2 cases. *Recenti Prog Med* 1997;88(5):223–5.
37. Toth E., Fork F., Lindelöw K. et al. Alendronate-induced severe esophagitis. A rare and severe reversible side-effect illustrated by three case reports. *Lakartidningen* 1998;95(35):3676–80.
38. Graham D. What the gastroenterologist should know about the gastrointestinal safety profiles of bisphosphonates. *Dig Dis Sci* 2002;47(8):1665–78.
39. Каратеев А.Е. Лечение бисфосфонатами и патология пищевода. *Совр ревматол* 2010;3:72–8.
40. Bauer D., Black D., Ensrud K. et al. Upper gastrointestinal tract safety profile of alendronate: the fracture intervention trial. *Arch Intern Med* 2000;160(4):517–25.
41. De Groen P., Lubbe D., Hirsch L. et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 1996;335:1016–21.
42. Wysowski D.K. Reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *N Engl J Med* 2009;360(1):89–90.
43. Shaheen N.J. More on reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *N Engl J Med* 2009;360(17):1790–1.
44. Siris E.S., Oster M.W., Bilezikian J.P. More on reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *N Engl J Med* 2009;360(17):1791.
45. Abrahamsen B. More on reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *N Engl J Med* 2009;360(17):1789.
46. Solomon D.H., Patrick A., Brookhart M.A. More on reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *N Engl J Med* 2009;360(17):1789–90.
47. Black D.M., Delmas P.D., Eastell R. et al. Once-Yearly Zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *New Engl J Med* 2007;356:1809–22.
48. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm150837.htm>
49. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/021817s003lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021817s003lbl.pdf)
50. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm079352.htm>
51. Sorensen H.T., Christensen S., Mehnert F. et al. Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study. *BMJ* 2008;336:813–6.
52. Abrahamsen B., Eiken P., Brixen K. Atrial fibrillation in fracture patients treated with oral bisphosphonates. *J Int Med* 2009;265:581–92.
53. Mak A. Bisphosphonates and atrial fibrillation: Bayesian meta-analyses of randomized controlled trials and observational studies. *BMC Musculoskeletal Dis* 2009;10:113.
54. <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2474-10-113.pdf>
55. Black D.M., Cummings S.R., Karpf D.B.

## Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

- et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. FIT Research Group. *Lancet* 1996;348:1535—54.
56. Cummings S.R., Black D.M., Thompson D.E. et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998;280:2077—82.
57. Lyles K.W., Colon-Emeric C.S., Magaziner J.S. et al. Zoledronic Acid and Clinical Fractures and Mortality after Hip Fracture. *New England J Med* 2007;357:1799—809.
58. Advisory Task Force on Bisphosphonate-related osteonecrosis of the Jaws. American Association of oral and maxillofacial surgeons. American Association of oral and maxillofacial surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:369—76.
59. Mavrokokki T., Cheng A., Stein B. et al. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:415—23.
60. Felsenberg D., Hoffmeister B., Amling M. et al. Kiefemerkrosen nach hoch dosierter bisphosphonattherapie. *Dtsch Arztebl* 2006;103:3078—81.
61. Sook-Bin W., Hellstein J.W., Kalmar J.R. Systematic review: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Int Med* 2006;144:753—61.
62. Yoneda T., Hagino H., Sugimoto T. et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: position paper from the allied task force committee of Japanese society for bone and mineral research, Japan osteoporosis society, Japanese society of periodontology, Japanese society for oral and maxillofacial radiology, and Japanese society of oral and maxillofacial surgeons. *J Bone Miner Metab*, published online 24.03.2010 DOI 10.1007/s00774-010-0162-7.
63. Pazians M., Blumentals W.A., Miller P.D. Lack of association between oral bisphosphonates and osteonecrosis using jaw surgery as a surrogate marker. *Osteop Int* 2008;19:773—9.
64. Ing-Lorenzini K., Desmeules J., Plachta O. et al. Low-energy femoral fractures associated with the longterm use of bisphosphonates: a case series from a Swiss university hospital. *Drug Saf* 2009;32:775—85.
65. Burr D.B., Diab T., Koivunemi A. et al. Effects of 1 to 3 years' treatment with alendronate on mechanical properties of the femoral shaft in a canine model: implications for subtrochanteric femoral fracture risk. *J Orthop Res* 2009;27(10):1288—92.
66. Biswas P.N., Wilton L.W., Shakir S.A. Pharmacovigilance study of alendronate in England. *J Osteop Int* 2003;14:507—14.
67. Leung S., Ashar B.H., Miller R.G. Bisphosphonate-associated scleritis: a case report and review. *South Med* 2005;98:733—5.

## П Р А В И Л А Д Л Я А В Т О Р О В

Журнал «СОВРЕМЕННАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ»

приглашает авторов к активному сотрудничеству.

**Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно.**

- 1** Статьи, направляемые в журнал, должны быть представлены в электронном виде с распечаткой на бумаге. Рукопись печатается на одной стороне листа шрифтом 14 через 1,5 интервала, с полями не менее 2 см (приблизительно 1800 знаков на странице).
- 2** Рукопись должна включать в себя: резюме и ключевые слова, текст, таблицы и рисунки с подписями, список литературы. После названия статьи указываются фамилия и инициалы каждого автора и учреждение, электронный адрес автора, ответственного за переписку; в конце статьи — телефоны авторов.
- 3** Для всех статей обязательно резюме на русском языке и 3—5 ключевых слов для перевода (в целом — не более 250 слов). Для оригинальных исследований резюме структурированное: цель исследования; материал и методы; результаты исследования; заключение. В конце резюме — электронный адрес и фамилия, имя, отчество (полностью) одного из авторов.
- 4** Ссылки на литературу нумеруются последовательно, в порядке упоминания в тексте и обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках.
- 5** Фотографии должны быть в оригинале или в электронном виде в формате tiff с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).
- 6** Графики, схемы и рисунки должны быть представлены в формате Adobe Illustrator (но не MS PowerPoint или MS Excel).
- 7** К рукописи должно быть приложено сопроводительное письмо на имя главного редактора, в котором обязательно указывается, что статья ранее не была опубликована и не направлена одновременно в другой журнал; что все авторы ее одобрили и способны подтвердить достоверность представленных данных.
- 8** Все статьи, присланные в журнал, подвергаются рецензированию.

Статьи следует направлять по e-mail: [info@ima-press.net](mailto:info@ima-press.net) или по адресу: 123104, Москва, а/я 68, Издательство «ИМА-пресс». Телефоны редакции: (495) 941-99-61.

# 4 года журналу СОВРЕМЕННАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

**Уважаемые коллеги,  
наши авторы  
и читатели!**

В ноябре журналу «Современная ревматология» исполнилось четыре года. И пусть эту дату не принято считать «круглой», юбилейной, тем не менее всем участвующим в создании каждого номера абсолютно ясно, что журнал хотя и молодой, но уже вполне вставший на ноги, мыслящий, имеющий свою концепцию и верных друзей. Вот о концепции и друзьях и хочется рассказать.

## КОНЦЕПЦИЯ

Мы благодарны Евгению Львовичу Насонову за то, что в свое время он поддержал идею создания второго ревматологического журнала. Тогда он сказал: «Это должен быть журнал обзоров, описаний случаев, концепций. В нем не должно быть места недоказательной медицине». И мы очень старались. Включили в журнал комментарии к рекомендациям EULAR наших ведущих специалистов, большие обзоры, описания случаев и т. д. Хотелось, чтобы журнал не был примитивным и в то же время оставался доступным практическим врачам. Прошло четыре года: число наших читателей постоянно растет, и это позволяет думать, что мы — на правильном пути.

## ДРУЗЬЯ

Валентина Александровна Насонова считала, что работа главного редактора — это отличный опыт. Как она оказалась права! Что может быть прекраснее возможности общения с коллегами — общения через печатное слово. Очень трогает чувство локтя, которое сохраняется между сотрудниками Института ревматологии в Москве. Конечно, еще острее его ощущаешь, когда в стационаре находится тяжелый больной и коллеги помогают тебе осмыслить ситуацию. Это вообще момент истины в отношениях. Однако журнал — другое, эта работа не требует подвига. И тем не менее... В настоящее время журнал не входит в перечень изданий ВАК. Понятно, что авторы предпочитают публиковаться именно в рекомендуемых ВАК журналах. Конечно, нам хотелось бы иметь больший «портфель», больше практических лекций, советов, интересных случаев. Но стыдно роптать, ведь нам постоянно помогают сотрудники института: Н.В. Торопцова, Б.С. Белов, З.С. Алекберова, Р.М. Балабанова, А.Е. Каратеев, М.С. Елисеев, А.Г. Бочкова, А.В. Волков, М.А. Старовойтова, Т.М. Решетняк, А.В. Смирнов, сотрудники кафедр ревматологии и повышения квалификации: Н.В. Чичасова, В.В. Бадокин, Ю.Л. Корсакова, А.А. Годзенко. Если мы кого-то забыли, простите, но у нас нет ни одного грустного воспоминания ни об одном нашем авторе. Со всеми было приятно работать.

Особую благодарность хотелось бы выразить нашим любимым авторам не из Института ревматологии — Татьяне Алексеевне Раскиной (Кемерово), Ирине Михайловне Марусенко (Петрозаводск), Алексею Николаевичу Калягину (Иркутск) за то, что они активно сотрудничают с журналом. Когда бы редакция ни обратилась к ним, они всегда готовы помочь, даже если мы говорим: «Эта статья нужна была вчера». Как приятно видеть их милые улыбающиеся лица!



*Т.А. Раскина*

*А.Н. Калягин*

*И.М. Марусенко*

Конечно, работа журнала была бы невозможна без членов нашей редколлегии и рецензентов, чье профессиональное и объективное мнение так важно при отборе статей для публикации, а также без ответственного секретаря журнала Ольги Николаевны Егоровой. У нее очень трудная задача — собрать в срок статьи для номера. Но как виртуозно она выполняет свою работу, как умеет найти подход к каждому автору! Как ей это удастся?!

Хочется поблагодарить также наших партнеров из фармацевтических компаний, с которыми мы сотрудничаем все эти четыре года! Ваша поддержка очень важна для нас!

Мы верим, что журнал будет расти и развиваться, что все вместе мы сумеем сделать его еще более информативным, интересным, действительно отражающим современный уровень ревматологии, а это в конечном счете и есть наша самая главная задача.

*Главный редактор журнала  
«Современная ревматология»  
д.м.н. проф. В.Г. Барскова*

**Издательство**  
**«ИМА-ПРЕСС»**  
поздравляет читателей журнала  
**с Новым 2012 годом!**

