

© Е. А. УШКАЛОВА, 2007

УДК 615.252.349.03:616.379-008.64].015.4

Е. А. Ушкалова

НОВЫЙ МЕТААНАЛИЗ ПО ОЦЕНКЕ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА РОЗИГЛИТАЗОНА И ЕГО ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

Российский университет дружбы народов, Москва

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) — заболевание, характеризующееся высокой смертностью, в 2,3 раза превышающей таковую среди населения в целом [16]. Поскольку причиной смерти 70—75% больных СД2 являются сердечно-сосудистые осложнения, кардиоваскулярная безопасность относится к основным требованиям, предъявляемым к сахароснижающим препаратам.

Результаты метаанализа по оценке влияния розиглитазона на риск инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистых осложнений

21 мая 2007 г. на сайте одного из самых авторитетных в мире медицинских журналов "New England Journal of Medicine" был размещен метаанализ, который привлек к себе пристальное внимание не только специалистов здравоохранения, но и широких слоев населения, и вызвал активное обсуждение на страницах ведущих клинических журналов и в средствах массовой информации. Целью данного метаанализа, включавшего 42 относительно непродолжительных (24—53 нед) клинических исследования, в том числе 2 крупных — DREAM (A Diabetes Outcome Prevention Trial) и ADOPT (Diabetes Reduction Assessment with Ramipiril and Posiglitazone) являлась оценка влияния розиглитазона на риск инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [22]. Участниками исследований были около 28 тыс. больных СД2, из которых 15 560 получали режимы терапии, содержащие розиглитазон, а 12 283 (контрольная группа) — плацебо или режимы, содержащие другие антидиабетические препараты (метформин, производные сульфонилмочевины, преимущественно глибенкламид, или инсулин). Согласно результатам метаанализа, применение розиглитазона ассоциировалось со значительно более высоким кардиоваскулярным риском, чем использование плацебо и других сахароснижающих средств (см. таблицу). Риск развития инфаркта миокарда в группе терапии розиглитазоном превышал таковой в контрольной группе на 43%, риск смерти от сердечно-сосудистых причин — на 64%.

Безопасность розиглитазона и других агонистов PPAR (peroxisome proliferator-activated receptors)

Результаты метаанализа не явились полной неожиданностью, так как тенденция к повышению кардиоваскулярного риска под влиянием розиглитазона наблюдалась и в двух недавно проведенных больших исследованиях ADOPT [15] и DREAM [6]. В исследовании DREAM (5269 пациентов, средний период наблюдения 3 года) частота инфаркта миокарда составила в группе розиглитазона 0,6% против 0,3% в группе плацебо, а частота комбинированной точки, включавшей инфаркт миокарда и инсульт, — соответственно 1,2% против 0,9% [6]. В то же время разница между основной и контрольной группами по сравниваемым показателям оказалась недостоверной. В исследовании ADOPT (4360 пациентов, средний период наблюдения 4 года) применение розиглитазона ассоциировалось с достоверно более высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, включая

застойную сердечную недостаточность, чем применение глибенкламида [15]. Розиглитазон также чаще глибенкламида и метформина вызывал увеличением массы тела и отеки. Застойная сердечная недостаточность, задержка жидкости и отеки при лечении розиглитазоном наблюдались и в других клинических исследованиях. Информация об этих неблагоприятных эффектах также поступала в регуляторные органы в виде спонтанных сообщений о побочных реакциях. На протяжении 8 лет, которые розиглитазон находится на фармацевтическом рынке, в инструкцию по его применению несколько раз вносились новые предостережения. В сентябре 2006 г. Европейское агентство по оценке медицинских продуктов (European Agency for the Evaluation of Medicinal Product — EMEA) внесло предупреждение о риске кардиальных ишемических эффектов при лечении розиглитазоном [2]. В том же году Агентство по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration — FDA) дополнило раздел безопасности новым предостережением. В нем говорится о потенциальном повышении риска сердечных приступов и связанной с сердцем боли в груди у некоторых больных, получающих препарат, что подтверждено результатами контролируемого клинического исследования у пациентов с застойной сердечной недостаточностью [8].

С целью определения влияния розиглитазона на кардиоваскулярные исходы в 2000 г. было начато большое многоцентровое проспективное рандомизированное открытое исследование RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycemia in Diabetes), в котором проводится сравнение комбинаций розиглитазона с метформином или производными сульфонилмочевины (группа розиглитазона) с комбинацией метформина с производными сульфонилмочевины (контрольная группа) [12]. Выбор препаратов для контрольной группы обусловлен тем, что в исследовании UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) было показано, что метформин и производные сульфонилмочевины

Риск инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистых причин при применении розиглитазона и препаратов контрольной группы [22]

Препарат сравнения	Отношение шансов (95% ДИ)	p
<i>Инфаркт миокарда</i>		
Метформин	1,14 (0,70—1,86)	0,59
Производные сульфонилмочевины	1,24 (0,78—1,98)	0,36
Инсулин	2,78 (0,58—13,3)	0,20
Плацебо	1,80 (0,95—3,39)	0,07
Все препараты сравнения	1,43 (1,03—1,98)	0,03
<i>Смерть от сердечно-сосудистых причин</i>		
Метформин	1,13 (0,34—3,71)	0,84
Производные сульфонилмочевины	1,42 (0,60—3,33)	0,43
Инсулин	5,37 (0,51—56,52)	0,16
Плацебо	1,22 (0,64—2,34)	0,55
Все препараты сравнения	1,64 (0,98—2,74)	0,06

Примечание. ДИ — доверительный интервал.

ны снижают риск инфаркта миокарда по сравнению с обычным лечением и диетой соответственно на 39 и 16% [28, 29].

Результаты RECORD ожидалось в 2009 г., однако после публикации вышеприведенного метаанализа исследователи RECORD решили выполнить незапланированный промежуточный анализ [13]. Относительный риск (ОР) развития инфаркта при применении розиглитазона составил 1,11 (95% ДИ от 0,93 до 1,32), а разница с контрольной группой оказалась недостоверной. Ученые подчеркивают, что полученные результаты неубедительны, так как масштабы исследования оказались недостаточными для того, чтобы определить, ассоциируется ли применение розиглитазона с повышением риска инфаркта миокарда или нет. Кроме того, выявлению этой ассоциации мог помешать и открытый дизайн исследования. В то же время промежуточный анализ результатов RECORD еще раз подтвердил достоверное более чем двукратное повышение риска развития сердечной недостаточности под влиянием тиазолидиндионов (ОР 2,15; 95% ДИ, 1,30—3,57), ранее продемонстрированное в других исследованиях [5, 15]. С учетом того факта, что окончательные результаты исследования RECORD могут прояснить ситуацию с сердечно-сосудистой безопасностью розиглитазона при длительном применении и определить наиболее рациональную комбинацию для лечения СД2, комитет по мониторингу безопасности счел возможным его продолжение. Тем не менее это исследование находится под угрозой срыва, так как после публикации метаанализа S. E. Nissen и K. Wolski ряд пациентов отказался от дальнейшего участия в нем [26].

Механизм повышения риска инфаркта миокарда при лечении розиглитазоном остается неясным. Возможно, что это связано с неблагоприятным действием препарата на липидный профиль крови. В утвержденной FDA инструкции по применению розиглитазона указывается, что при его использовании в течение 26 нед в дозе 8 мг/сут уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) повышается по отношению к плацебо в среднем на 18,6% [3]. Кроме того, неблагоприятным сердечно-сосудистым исходом может способствовать повышение под влиянием тиазолидиндионов риска сердечной недостаточности и анемии [20].

Розиглитазон — не единственный препарат из класса агонистов рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR), который вызывает серьезные опасения с точки зрения сердечно-сосудистой безопасности.

Кардиотоксичность явилась причиной прекращения разработки на ранних стадиях целого ряда агонистов PPAR, а непосредственным стимулом для проведения данного метаанализа были данные о кардиоваскулярном риске нетиазолидиндионного PPAR-агониста двойного действия (PPAR α и PPAR γ), предназначенного для лечения СД2, — мураглитазара. Эти данные также были получены в метаанализе, выполненном теми же авторами уже после получения производителем одобрительного письма FDA.

Проанализировав все клинические исследования мураглитазара II и III фазы, в которых участвовали 3725 пациентов, S. E. Nissen и соавт. показали, что комбинированная конечная точка, включавшая смерть, инфаркт миокарда и инсульт, в основной группе наблюдалась в 2 раза чаще, чем в контрольной, получавшей плацебо или пиоглитазон в виде монотерапии или в комбинации с метформином/глибенкламидом — 35 (1,47%) случаев против 9 (0,67%) случаев (ОР 2,23; 95% ДИ, 1,07—4,66; $p = 0,03$) [21]. При включении в анализ транзиторных ишемических атак и случаев застойной сердечной недостаточности риск сердечно-сосудистых заболеваний возрастал еще в большей степени (ОР 2,62; 95% ДИ, 1,36—5,05; $p = 0,004$). Через полгода после опубликования это-

го метаанализа производитель мураглитазара компания Bristol-Myers Squibb сообщила о прекращении его дальнейшей разработки.

Что касается кардиопротективного эффекта пиоглитазона, продемонстрированного в исследовании PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macro Vascular Events) [5], то эксперты относятся к нему достаточно осторожно и, по крайней мере, не рекомендуют экстраполировать полученные результаты на другие препараты этой группы [11]. По мнению некоторых авторов, например, S. Haffner, все доказательства кардиоваскулярной пользы пиоглитазона в этом исследовании "сфабрикованы" [14]. S. Haffner считает, что PROactive не продемонстрировало ни полезных, ни вредных кардиоваскулярных эффектов препарата. Напомним, что в данном исследовании 3-летнее лечение пиоглитазоном приводило к снижению вторичной конечной точки (инфаркта миокарда, инсульта и смерти от всех причин) на 16% ($p = 0,027$) по отношению к плацебо. В то же время достоверного влияния препарата на первичную конечную точку, включавшую комбинацию кардиоваскулярных исходов (смертность от всех причин, нефатальный и "молчаливый" инфаркт миокарда, инсульт, ампутация и реваскуляризация нижних конечностей, острый коронарный синдром), показать не удалось.

Механизм действия агонистов PPAR опосредован через активацию или ингибирование множественных генов, причем биологическое действие белков-мишеней большинства из них остается неизвестным [9]. Помимо кардиотоксичности в процессе разработки агонистов PPAR наблюдались и другие токсические эффекты, в том числе нефро- и гепатотоксические, карциногенные, повышение уровня креатинина и гомоцистеина в плазме крови, миопатии и рабдомиолиз, увеличение массы тела и др. [25].

В частности, троглитазон был отозван с фармацевтического рынка из-за гепатотоксических реакций, включая печеночную недостаточность с летальными исходами. Поражения печени описаны и при длительном применении двух других тиазолидиндионов — розиглитазона и пиоглитазона. Несмотря на то, что последние 2 препарата вызывают поражения печени крайне редко, до сих пор окончательно не установлено, является ли гепатотоксичность групповым свойством тиазолидиндионов или нет [17]. Тиазолидиндионы вызывают и другие неблагоприятные побочные эффекты у больных СД2. Так, по данным метаанализа, средняя прибавка массы тела в начале лечения этими препаратами составляет 3 кг [4] и, возможно, превышает таковую при применении производных сульфонилмочевины последних поколений — 2 кг [19].

В исследовании ADOPT и при анализе базы данных клинических испытаний пиоглитазона было показано, что при длительном применении оба тиазолидиндиона по сравнению с метформином или глибенкламидом значительно повышают риск переломов конечностей у женщин с СД2. В начале 2007 г. соответствующее предостережение было введено в инструкции по их применению. После этого были опубликованы результаты еще одного 14-недельного рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, продемонстрировавшего, что даже кратковременное применение розиглитазона угнетает формирование костной ткани у здоровых женщин в постменопаузе [10]. Последние данные ретроспективного анализа позволяют предположить, что розиглитазон оказывает аналогичный эффект и у мужчин [30]. По мнению некоторых экспертов, практически двукратное повышение риска переломов под влиянием тиазолидиндионов может ограничить их применение в широкой медицинской практике даже в большей степени, чем кардиоваскулярный риск [14]. Исходя из механизма действия агонистов PPAR, нельзя исклю-

чить развитие при их применении и других неожиданных токсических эффектов.

Потенциальные последствия метаанализа

Результаты метаанализа вызвали оживленную дискуссию на страницах авторитетных медицинских журналов и в средствах массовой информации. В ней принимают участие ведущие ученые-медики, производитель розиглитазона — фармацевтическая компания Glaxo-SmithKline, EMEA и FDA, в адрес которого поднялась новая волна критики в связи с недостаточной бдительностью в отношении безопасности лекарственных средств. После публикации метаанализа EMEA и FDA выпустили специальные заявления, в которых больным, принимающим розиглитазон, рекомендуется консультация с лечащим врачом [7, 8]. FDA подчеркивает, что обсуждение с врачом информации о сердечно-сосудистом риске и рассмотрение возможных вариантов лечения особенно необходимы пациентам с заболеваниями сердца или с высоким риском сердечных приступов. Аналогичные рекомендации приводятся и в совместном заявлении Американской коллегии кардиологии (American College of Cardiology), Ассоциации диабета (Diabetes Association) и Ассоциации сердца (American Heart Association) [27]. Через 2 дня после публикации метаанализа FDA предложило включить в инструкции по применению розиглитазона и пиоглитазона серьезное предупреждение ("черный ящик") о недопустимости назначения этих препаратов больным с высоким риском сердечной недостаточности. Доклад о безопасности розиглитазона был заслушан в Комитете по правительственным реформам и надзору Сената США.

В настоящее время FDA оценивает все доступные данные о влиянии розиглитазона на сердечно-сосудистый риск, включая предоставленный производителем метаанализ 42 рандомизированных контролируемых исследований, согласно которому риск сердечных приступов при применении розиглитазона на 30–40% превышает таковой при применении плацебо или другой антидиабетической терапии [8]. В заявлении FDA указывается, что, если эти данные подтвердятся, они вызовут большую обеспокоенность, так как у пациентов с диабетом риск заболеваний сердца уже исходно повышен [8].

Обсуждение анализа сердечно-сосудистой безопасности розиглитазона на заседании консультационной комиссии FDA с участием членов комитетов по эндокринным и метаболическим препаратам и по безопасности лекарств и менеджменту риска запланировано на 30 июля 2007 г. До получения более полной информации о безопасности розиглитазона регуляторные агентства не обращаются к компании GlaxoSmithKline с предложениями предпринять какие-либо специфические действия. Тем временем врачи резко сократили назначение этого препарата. В США в течение 2 дней после публикации метаанализа доля розиглитазона среди новых назначений сахароснижающих средств снизилась с 10% почти до 0% [18].

Независимо от окончательных результатов оценки регуляторных органов, новый метаанализ позволил выявить ряд проблем. Во-первых, он продемонстрировал необходимость пересмотра требований при регистрации антидиабетических препаратов. Розиглитазон получил разрешение на маркетинг на основании результатов кратковременных исследований с суррогатными конечными точками в виде показателей гликемии, поэтому такая важная для исходов лечения информация, как его влияние на сердечно-сосудистый риск, остается неизвестной и через 8 лет пребывания препарата на рынке [23]. С учетом того факта, что розиглитазон в мире принимают более 7 млн больных СД2, он мог стать причиной неблагоприятных исходов у десятков тысяч пациентов. Авторы

метаанализа считают, что, поскольку основной причиной смерти больных СД являются сердечно-сосудистые осложнения, при рассмотрении нового сахароснижающего средства следует ориентироваться не только на уровень снижения глюкозы, но и на данные клинических исследований о его влиянии на развитие сердечно-сосудистых осложнений [22].

Во-вторых, метаанализ привлек внимание к выбору сахароснижающих препаратов в широкой медицинской практике. Высокая доля розиглитазона среди назначений больным с вновь выявленным СД2 свидетельствует о несоблюдении врачами рекомендаций, основанных на данных доказательной медицины. В последних (2006 г.) международных консенсусных рекомендациях Американской диабетологической ассоциации и Европейской ассоциации изучения диабета препаратами выбора для начальной терапии СД2 остаются метформин и производные сульфонилмочевины [19]. На сегодняшний день эти препараты являются наиболее тщательно изученными и имеют наилучшее соотношение эффективность/безопасность/стоимость. С метформина рекомендуется начинать лечение больных с избыточной массой тела. Для пациентов без избыточной массы тела препаратами выбора остаются производные сульфонилмочевины, которые, не уступая по эффективности другим группам пероральных сахароснижающих средств, более выгодны с экономической точки зрения [24]. При неэффективности монотерапии метформин и производные сульфонилмочевины можно применять в комбинации, причем данный вид комбинированной терапии — наименее дорогостоящий среди возможных альтернатив.

Появившиеся в последние годы новые лекарственные формы этих препаратов позволяют улучшить их фармакокинетику и переносимость, а также повысить безопасность. Например, микронизированная форма глибенкламида (манинил 1,75 мг и 3,5 мг, Берлин-Хеми/Менарини), обладающая в отличие от кристаллической полной биодоступностью, обеспечивает снижение суточной потребности в действующем веществе на 30–40% и значительное уменьшение риска гипогликемии [1].

В-третьих, результаты метаанализа, наряду с другими новыми данными по безопасности тиазолидиндионов, по-видимому, будут способствовать изменению их роли в терапии СД2. Эксперты высказывают мнение, что тиазолидиндионы не должны занимать места выше препаратов третьей линии [14].

ЛИТЕРАТУРА

1. Карнов О. И. // Рус. мед. журн. — 2006. — № 26. — С. 3–6.
2. Avandia: Available at: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/avandia/avandia.htm>
3. Avandia (rosiglitazone maleate) tablets: prescribing information. Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline, 2007 (package insert). <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/021071s0231bl.pdf>.
4. Chiquette E., Ramirez G., Defronzo R. // Arch. Intern. Med. — 2004. — Vol. 164, N 19. — P. 2097–2104.
5. Dormandy J. A., Charbonnel B., Eckland D. J. et al. // Lancet. — 2005. — Vol. 366. — P. 1279–1289.
6. The DREAM Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomized controlled trial // Lancet. — 2006. — Vol. 368. — P. 1096–1105.
7. EMEA Statement On Recent Publication On Cardiac Safety Of Rosiglitazone (Avandia, Avandamet, Avaglim), Europe. Available at: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/pr/23005707en.pdf>.
8. FDA Issues Safety Alert on Avandia. FDA News. Available at: <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01636.html>.
9. Fredenrich A., Grimaldi P. A. // Diabetes Metab. — 2005. — Vol. 31, N 1. — P. 23–27.
10. Grey A., Bolland M., Gamble G. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2007. — Vol. 92, N 4. — P. 1305–1310.

11. *Haberbosch W.* // *Herz.* — 2007. — Bd 32, N 1. — S. 51—57.
12. *Home P. D., Pocock S. J., Beck-Nielsen H.* et al. // *Diabetologia.* — 2005. — Vol. 48. — P. 1726—1735.
13. *Home P. D., Pocock S. J., Beck-Nielsen H.* et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes—an interim analysis. *N. Engl. J. Med.* 2007; DOI: 0.1056/NEJMoa073394. Available at: <http://www.nejm.org>.
14. *Hughes S.* The Rosiglitazone Aftermath: Legitimate Concerns or Hype? *Heartwire* 2007. Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/557198>.
15. *Kahn S. E., Haffner S. M., Heise M. A.* et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 355. — P. 2427—2443.
16. *Kannel W. B., McGee D. L.* // *Circulation.* — 1979. — Vol 59. — P. 8—13.
17. *Krentz A. J.* // *Expert. Opin. Drug Saf.* — 2006. — Vol. 5, N 6. — P. 827—834.
18. *Nainggolan L.* Rosiglitazone Meta-Analysis Continues to Drive Controversy in Second Week. May 30, 2007. Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/557511>.
19. *Nathan D. M., Buse J. B., Davidson M. B.* et al. // *Diabetes Care.* — 2006. — Vol. 29, N 8. — P. 1963—1972.
20. *Nesto R. W., Bell D., Bonow R. O.* et al. *Circulation.* — 2003. — Vol. 108. — P. 2941—2948.
21. *Nissen S. E., Wolski K., Topol E. J.* // *J. A. M. A.* — 2005. — Vol. 294. — P. 2581—2586.
22. *Nissen S. E., Wolski K.* Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes, www.nejm.org May 21, 2007 (10.1056/NEJMoa072761).
23. *Psaty B., Furberg C.* Rosiglitazone and cardiovascular risk. *N. Engl. J. Med.* 2007; DOI:10.1056/NEJMe078099. Available at: <http://www.nejm.org>.
24. *Ramsdell J. W., Braunstein S. N., Stephens J. M.* et al. // *Pharmacoeconomics.* — 2003. — Vol. 21, N 11. — P. 819—837.
25. *Rubenstrunk A., Hanf R., Hum D. W.* et al. // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2007. — Feb. 24; [Epub ahead of print].
26. *Saul S.* Test of drug for diabetes in jeopardy. *New York Times*, May 26, 2007. Available at: <http://www.nytimes.com>.
27. Statement from the American College of Cardiology, American Diabetes Association and American Heart Association Related to NEJM article, 'Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes'. <http://diabetes.org/diabetesnewsarticle.jsp?storyId=15115339&filename=20070521/T.xml>.
28. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). // *Lancet.* — 1998. — Vol. 352. — P. 837—853.
29. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // *Lancet.* — 1998. — Vol. 352. — P. 854—865.
30. *Yaturu S., Bryant B., Jain S. K.* // *Diabetes Care.* — 2007. — Vol. 30. — P. 1574—1576.

Поступила 14.06.07

◆ НЕКРОЛОГ

ПАМЯТИ ЗАВЕДУЮЩЕЙ РЕДАКЦИЕЙ ЖУРНАЛА "ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ" ТАТЬЯНЫ АНАТОЛЬЕВНЫ КРАВЧЕНКО



Коллектив Эндокринологического научного центра, редакция журнала "Проблемы эндокринологии" скорбят и выражают глубокое соболезнование родственникам ушедшей от нас Татьяны Анатольевны Кравченко.

Татьяна Анатольевна была бессменной заведующей редакцией журнала "Проблемы эндокринологии", стояла у истоков образования журнала. Научная деятельность многих сотрудников Эндокринологического научного центра была тесно связана с работой журнала и его редакцией. Ни одна научная статья не оставалась без внимания Татьяны Анатольевны. Все сотрудники с теплотой вспоминают доброжелательное, неформальное отношение к авторам. Т. А. Кравченко была одной из немногих заведующих, которые относятся к своей профессиональной деятельности творчески, она обладала большим багажом научных знаний.

Светлая память о Татьяне Анатольевне Кравченко, высокопрофессиональном работнике и замечательном человеке навсегда сохранится в сердцах тех, кто ее знал.

Редколлегия журнала "Проблемы эндокринологии"
Коллектив ФГУ Эндокринологический
научный центр Росмедтехнологий.