

Место бемипарина в современной клинической практике

Э.В.Величко, А.С.Хачукаева, З.С.Хабадзе,
Е.М.Аксенова, Н.В.Стуров, Е.Б.Прокофьева,
Р.В.Тедорадзе, А.Бериша
Российский университет дружбы народов,
Москва

В обзоре на основании данных литературы отражены основные характеристики и преимущества использования бемипарина в клинической практике врачами разных направлений специализации.

Ключевые слова: бемипарин, низкомолекулярные гепарины, НМГ, венозные тромбозы и эмболии, ВТЭ, тромбопрофилактика, лекарственная безопасность.

Bemiparin in Modern Clinical Practice

E.V.Velichko, A.S.Khachukaeva, Z.S.Khabadze,
E.M.Aksyonova, N.V.Sturov, E.B.Prokofeva,
R.V.Tedoradze, A.Berisha
RUDN University, Moscow

This paper presents the data review on the main characteristics and benefits of bemiparin usage in some branches of clinical practice.

Keywords: bemiparin, low-molecular-weight heparins, LMWH, venous thromboembolism, VTE, thrombus prevention, drug safety.

Американское общество специалистов по заболеваниям органов грудной клетки отдает предпочтение низкомолекулярным гепаринам (НМГ) как средствам неотложного лечения и профилактики развития тромбозов, объясняя это тем, что они легко дозируются, вводятся подкожно, позволяя тем самым использовать их амбулаторно и практически не требуют лабораторного мониторинга коагулограммы. Минимален риск кровотечений, лекарственно-индуцированная тромбоцитопения встречается реже. НМГ также используют, если в последующем не возможен переход на пероральные антикоагулянты (варфарин).

Среди НМГ выделяют бемипарин. Это НМГ второго поколения, обладающий лучшими показателями фармакокинетики и фармакодинамики, а также выраженным клиническим эффектом. Бемипарин имеет наименьшую среднюю молекулярную массу – 3,6 кДа и долю гепариновых фракций с массой выше 6 кДа – меньше, чем у других НМГ (благодаря особенностям фракционирования) [1–3]. Это важно знать, поскольку низкомолекулярные фракции гепаринов определяют анти-Ха-активность, а избыток средне- и высокомолекулярных фракций индуцирует анти-IIa-активность, в результате повышается активность тромбина, следовательно, увеличивается риск развития геморрагических осложнений. Анти-Ха-активность бемипарина составляет 80–110 МЕ/мг, анти-IIa-активность равна 5–10 МЕ/мг, соотношение

между ними 8:1. Биодоступность при подкожном введении составляет 96%.

Бемипарин является относительно безопасным препаратом для пациентов, имеющих нарушения выделительной функции почек (НВФП). Было проведено открытое параллельное исследование, в котором приняли участие здоровые добровольцы и больные с разными степенями почечной недостаточности (30–75 лет), в результате чего было выявлено, что после введения 10 профилактических доз средняя максимальная анти-Ха-активность бемипарина у пациентов с выраженными нарушениями выделительной функции почек составила 0,59 МЕ/мл, во всех остальных группах – 0,33–0,39 МЕ/мл. При применении поддерживающей дозы бемипарина 2500 МЕ/сут, у больных с выраженным повреждением почек средняя максимальная анти-Ха-активность была в пределах 0,42 МЕ/мл. После применения 10 терапевтических доз препарата в группе пациентов с показателями клиренса креатинина менее 30 мл/мин средняя максимальная анти-Ха-активность бемипарина была равна 1,22 МЕ/мл, в то время как у других обследуемых она составила 0,89–0,98 МЕ/мл. При введении 75% от поддерживающей дозы средняя максимальная анти-Ха-активность препарата у больных с серьезными нарушениями выделительной функции почек составила 0,91 МЕ/мл, достигая пика своего значения у некоторых обследованных 1,6 МЕ/мл.

Таким образом, у пациентов среднего и пожилого возрастов анти-Ха-активность бемипарина и относящиеся к ней показатели не имеют значимых различий. Поэтому даже пожилым людям с сохраненной выделительной функцией почек, у которых клиренс креатинина составляет более 30 мл/мин, коррекция профилактической (3500 МЕ/24 ч) и разовой терапевтической (115 МЕ/кг) доз не требуется. Такая коррекция необходима только пациентам с тяжелыми нарушениями выделительной функции почек, когда клиренс креатинина составляет менее 30 мл/мин [4].

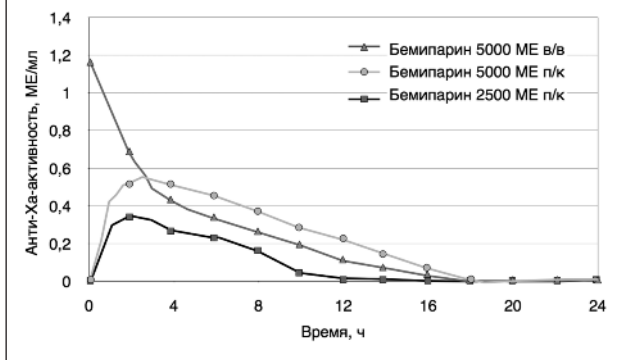
По данным систематического обзора статей за 2015 г., опубликованных в международных базах цитирования, было выявлено, что у пациентов с выраженными нарушениями выделительной функции почек, в отсутствие проведения гемодиализа, происходит накопление эноксапарина, бемипарина и цертопарина, что требует уменьшения профилактических доз при введении этих НМГ [5].

Фармакокинетические показатели бемипарина у здоровых добровольцев были рассчитаны, исходя из динамики анти-Ха-активности препарата в течении суток после введения внутрь. Как показано на рис. 1, 2, после подкожного введения максимальный эффект бемипарина в дозах 2500–5000 МЕ достигается через 2–4 ч и сохраняется в течение 12–18 ч [6–8].

По результатам тех же исследований, максимальная анти-Ха-активность бемипарина после внутривенного введения возрастает через 10 мин и равна 0,013 МЕ/мл. Повышение дозы препарата увеличивает показатель анти-Ха-активности [7, 8].

Активированный фактор X ингибируется специфическим эндогенным соединением – ингибитором пути тканевого фактора (ИПТФ), который вырабатывается эндотелиальными клетками и моноцитами, являясь одним из самых мощных антикоагулянтов эндогенного происхождения. Известно, что при использовании стандартного гепарина увеличивается высвобождение ИПТФ, а при применении НМГ этот процесс проходит еще активнее, нежели при терапии НФГ. Бемипарин по сравнению с НФГ и далтепарином, значительно повышает способность эндотелиальных клеток высвобождать ИПТФ, что го-

Рис. 1. Динамика анти-Ха-активности бемипарина после однократного внутривенного (в/в) и подкожного (п/к) введения



ворит о более выраженном антитромботическом действии препарата (см. рис. 3) [9].

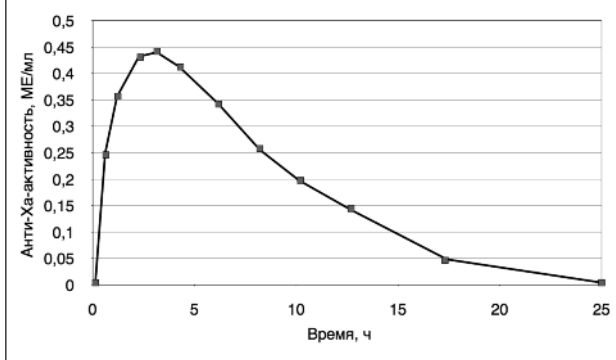
Основные показания к использованию бемипарина в клинической практике [10]:

На основании официальных данных, полученных при регистрации бемипарина в РФ, он показан при следующих клинических ситуациях:

- 1) профилактика развития тромбозов у больных, нуждающихся в проведении общехирургических вмешательств и ортопедических операций;
- 2) профилактика возникновения тромбозов у пациентов с высоким или умеренным риском тромбообразования (без проведения хирургического вмешательства);
- 3) вторичная профилактика рецидивов тромбозов у больных, в анамнезе которых был тромбоз глубоких вен или имеются выраженные факторы риска тромбозов;
- 4) профилактика коагуляции крови при использовании экстракорпорального кровообращения в связи с проведением гемодиализа.

Показания по применению бемипарина были подтверждены многочисленными исследованиями у больных хирургического и нехирургического профилей. В проспективном исследовании (n=203) была изучена эффективность и безопасность бемипарина у пациентов с высоким и средним риском развития ВТЭ при проведении операции в отделениях абдоминальной хирургии [11]. Пациентам со средним риском развития ВТЭ вводили бемипарин в дозе

Рис. 2. Динамика анти-Ха-активности бемипарина после однократного подкожного введения в дозе 3500 МЕ



2500 МЕ/сут, а пациентам с высоким риском в дозе 3500 МЕ/сут. В среднем продолжительность тромбопрофилактики составила $2,52 \pm 2$ дня. В результате, только в двух случаях было зарегистрировано развитие ВТЭ (без летальных исходов). В одном случае это дистальный ТГВ, в другом – ТЭЛА. У 77,8% больных на фоне проведенной тромбопрофилактики не наблюдалось никаких осложнений. В нескольких случаях, выявленные осложнения отнесли к незначительным: появление гематом в области операционного шва (6,9%) или экхимозов в местах введения бемипарина (9,9%). У 6 пациентов зафиксировали кровотечения: 1% – выраженные, 2% – во время проведения операции. Аллергических реакций, тромбоцитопении или необходимости в гемотрансфузии не наблюдалось ни у одного из больных.

В многоцентровом фармакоэпидемиологическом исследовании был оценен опыт применения бемипарина (n=347) после операции эндопротезирования коленного или тазобедренного суставов [12]. Средний возраст больных составил 60–75 лет. В результате проведенной тромбопрофилактики ни у одного больного не зарегистрировано ни ТЭЛА, ни проксимального ТГВ. У 5 больных с помощью ультразвуковой доплерографии были выявлены тромбозы в виде дистальных ТГВ. Среди зафиксированных геморрагических осложнений (5,2%), только у 0,6% пациентов были выявлены большие кровотечения.

В рандомизированном многоцентровом исследовании лечения острых ТГВ (n=378), была доказана эффективность применения бемипарина [13]. В пер-

Информация о препарате

ЦИБОР®

Бемипарин натрия

Раствор для подкожного введения 2500 МЕ, 3500 МЕ

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Фармакодинамика. Бемипарин натрия является антикоагулянтом прямого действия и относится к группе низкомолекулярных гепаринов. Снижение свертываемости крови под влиянием бемипарина натрия связано с тем, что он усиливает угнетающее действие антитромбина III на ряд факторов свертывания крови (Ха и в меньшей степени на IIa).

Фармакокинетика. Абсорбция и элиминация препарата описываются линейной кинетикой 1-го порядка. **Абсорбция:** после подкожного введения бемипарин натрия быстро всасывается, биодоступность составляет 96%. Максимальная антифактор-Ха активность в плазме крови при введении препарата в профилактических дозах – 2500 МЕ и 3500 МЕ – достигается через 2–3 ч с пиками активности порядка $0,34 \pm 0,08$ и $0,45 \pm 0,07$ МЕ антифактор-Ха/мл соответственно. Антифактор-IIa активность при введении препарата в вышеуказанных дозах не обнаруживается. Максимальная антифактор-Ха активность в плазме крови при введении препарата в терапевтических дозах – 5000, 7500, 10 000 и 12 500 МЕ – достигается через 3–4 ч с пиками активности порядка $0,54 \pm 0,06$, $1,22 \pm 0,27$, $1,42 \pm 0,19$ и $2,03 \pm 0,25$ МЕ антифактор-Ха/мл соответственно. Антифактор-IIa активность порядка 0,01 МЕ/мл была обнаружена при введении препарата в следующих дозах:

7500, 10 000 и 12 500 МЕ. **Элиминация:** при введении бемипарина натрия в дозе 2500–12 500 МЕ период полувыведения составляет около 5–6 ч, поэтому препарат назначают 1 раз в сутки. В настоящее время данных, описывающих способность бемипарина натрия связываться с белками плазмы, его метаболизм и выведение у человека, не имеется.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- профилактика тромбозов у пациентов при общехирургических вмешательствах и ортопедических операциях;
- профилактика тромбозов у пациентов с высоким или умеренным риском тромбообразования (без хирургического вмешательства);
- вторичная профилактика рецидивов венозной тромбозов у пациентов с тромбозом глубоких вен и преобладающими факторами риска;
- профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения при проведении гемодиализа.

Разделы: Режим дозирования, Противопоказания, Особые указания, Передозировка, Лекарственное взаимодействие, Состав, Характеристика – см. в инструкции по медицинскому применению препарата.

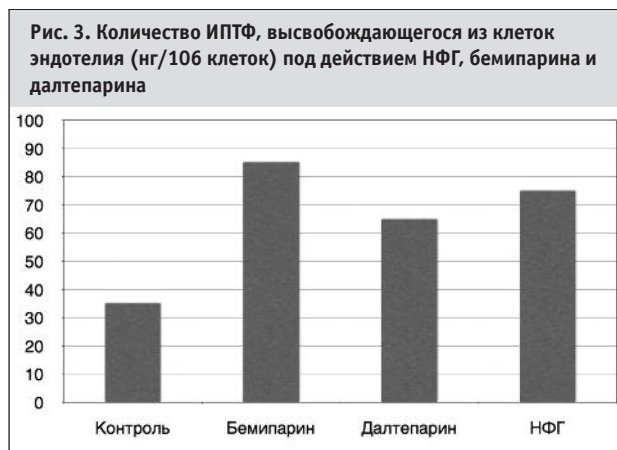
Влияние бемипарина на показатели коагуляции крови больных с ХСН			
Параметр	Бемипарин 3500 МЕ (n=50)	Плацебо (n=50)	Достоверность, p
Протеин С (%)	+3,5	-4,0	0,01
D-димер (нг/мл)	-14,0	+24,3	0,009
Протромбиновые фрагменты 1и 2	-0,11	+0,11	0,01
Плазменный факто VIIс	-1,7	0	0,04

вой группе пациентам внутривенно вводили стандартный гепарин, во второй бемипарин вводили подкожно, а в третьей группе вначале применяли бемипарин в терапевтической дозе (1 нед), а затем переводили на длительную терапию (12 нед) в поддерживающей дозе. В результате, во второй и третьей группах, в острую фазу лечения размеры тромба уменьшались, в отличие от первой группы, в которой для лечения больных использовали НФГ. По частоте повторных тромбозов и кровотечений в группах достоверных различий не наблюдалось. Данное исследование подтвердило безопасность пролонгированной терапии бемипарином, что, в свою очередь, позволяет предположить вероятным замену варфарина бемипарином.

В открытом рандомизированном исследовании у 100 пациентов в критическом состоянии и с высоким риском развития тромбоэмболии вен была проведена сравнительная оценка эффективности и безопасности двух видов НМГ: бемипарина и эноксапарина. Препараты вводились подкожно в течение 60 дней: или бемипарин в дозе 3500 МЕ, или эноксапарин в дозе 40 мг. После указанного срока проведения антикоагулянтной терапии для выявления ТГВ использовали дуплексное сканирование вен нижних конечностей, и применяли КТ с ангиографией легочных сосудов, для определения эмболии артерий и вен малого круга кровообращения, оценивали наличие осложнений, связанных с введением антикоагулянтов. В группе, получавших бемипарин, ТГВ зарегистрирована у 2 пациентов (4%), а у больных, получавших эноксапарин та же патология выявлена у 10 пациентов (20%) ($p < 0,05$). Эмболия сосудов легких выявлена у 7 пациентов (14%), получавших эноксапарин, и ни у одного из больных, которым вводили бемипарин ($p < 0,05$). В обеих группах не зафиксированы летальные исходы. Экхимозы или гематомы в местах введения бемипарина выявлены у 1 пациента (2%) и у 8 пациентов (16%), получавших эноксапарин. Таким образом, бемипарин превосходит эноксапарин как антикоагулянт, применяемый для профилактики ВТЭ у больных в критическом состоянии [14].

По результатам ретроспективных исследований 23 больных с критической ишемией нижних конечностей, вызванной облитерирующим тромбангиотом или канабиод-ассоциированным артериитом, лечение комбинацией бемипарина с илопростом внутривенно, аспирина и цилосталоза per os в течение 28 дней дает улучшение клинической картины основного заболевания. Только 3 пациентам потребовалось проведение шунтирования, и в двух случаях была проведена высокая ампутация [15].

В проспективном клиническом рандомизированном исследовании у 234 пациентов с ТГВ проводилось лечение бемипарином (НМГ) в комбинации с розувастатином (n=118) и без него (n=116) в течение 3 мес [16]. В результате, различий по уровню D-димера у пациентов обеих групп после проводимой терапии не зафиксировано (при введении НМГ со статином получено 802,51+1062,20, на фоне применения только НМГ – 996,25+1843,37, $p = 0,897$). В группе,



где вводилась комбинация бемипарина с розувастатином уровень С-реактивного белка оказался значительно ниже ($4,17 \pm 4,27$ против $22,39 \pm 97,48$, $p = 0,018$). Более того, при оценке по шкале Villata различия между группами стали значительно выше ($3,45 \pm 6,03$ против $7,79 \pm 5,58$, $p = 0,035$). Посттромбофлебитический синдром также встречался реже в группе, получавшей комбинированную терапию (38,3% против 48,5%, $p = 0,019$), где балл по шкале Villata был менее 5. Поэтому розувастатин снижает уровень С-реактивного белка и снижает вероятность развития посттромбофлебитического синдрома.

Было проведено сравнение эффективности и экономической целесообразности назначения пациентам с ТГВ без эмболии сосудов легких различных видов антикоагулянтов [17]. Для лечения использовали бемипарин, эноксапарин, надропарин и нефракционированный гепарин (НФГ). Оказалось, что бемипарин не только эффективнее для выведения пациента из жизнеугрожающего состояния, но и экономичнее [18]. Положительный эффект бемипарина был подтвержден и у пациенток, которым проводились хирургические манипуляции в гинекологических отделениях. В одностороннем слепом рандомизированном клиническом исследовании приняли участие 774 женщины, которые были отнесены в 2 параллельные группы больных, получавших и не получавших НМГ после проведения гинекологических операций, в соотношении 1:1. Состояние их оценивали через 7–30 дней после хирургического вмешательства. В группе пациенток, которым профилактически вводили бемипарин в дозе по 3500 МЕ ежедневно в течение 7 дней, случаи ВТЭ были значительно ниже (0/377), чем в группе сравнения, не получавшей НМГ (12:380, 3,2%; доверительный интервал 95%) [19].

В проспективном клиническом исследовании профилактики ВТЭ у женщин, рожавших путем кесарева сечения или естественным образом, в которое было включено 7020 пациенток с факторами риска развития ВТЭ, было достоверно обнаружено, что в послеродовом периоде бемипарин клинически более эффективен и безопасен в плане геморрагических осложнений, нежели эноксапарин. ВТЭ наблюдалась у 1 пациентки (0,042%) из группы, получавшей бемипарин, у 2 женщин (0,085%) из тех, кому вводили эноксапарин и у 9 больных (0,384%) из группы сравнения, которым не вводились НМГ ($p = 0,017$). Геморрагические осложнения в местах введения НМГ были выявлены только в группе больных, получавших эноксапарин [20].

В объединенном анализе 4 исследований (одно – с плацебо-контролем) с суммарным участием 928 пациентов нехирургического профиля был показан положительный эффект использования бемипарина для тромбопрофилактики пожилых пациентов, сред-

ний возраст которых составил 80 лет [21]. 885 пациентам бемипарин вводился в дозировке согласно степени риска ВТЭ, 43 человека вошли в группу плацебо. Средняя продолжительность тромбопрофилактики была в пределах 39 дней (9–180 дней). В результате было выявлено, что в группе больных, которым вводили бемипарин, частота симптомных ВТЭ встречалась у 0,7% пациентов, большие кровотечения у 0,7%, а летальные исходы различного генеза в 5,7% случаев. В группе плацебо те же показатели были следующими: 2,3%, 0% и 20,9% соответственно.

Кроме этого, в рандомизированном исследовании [22] изучили эффективность бемипарина у пациентов с ХСН. В исследовании приняли участие 100 человек с ХСН II–IV ФК, которым бемипарин вводился в дозе 3500 МЕ/сут. Оценка влияния бемипарина на свертывающую способность крови проводилась по анализам ее образцов, которые брали до введения лекарственного препарата, через сутки после рандомизации и перед выпиской (или через 10 дней после рандомизации). Минимальный срок лечения был в течение 5 дней. Полученные результаты в таблице.

Таким образом, бемипарин может применяться у хирургических больных при гиперкоагуляции крови. Ряд авторов в своих исследованиях обнаружили противовоспалительную активность бемипарина за счет его влияния на остановку клеточного деления, активации, подавления инвазии, миграции и ингибирования образования дочерних HepG2 и Mia-Paca-2 раковых клеток [23]. Исследования в данной области продолжаются.

Проанализировав данные клинических исследований, можно прийти к выводу, что многолетний опыт применения НМГ подтверждает их целесообразность назначения над НФГ. Несмотря на огромный выбор прямых антикоагулянтов этой группы, бемипарин является одним из лидирующих препаратов выбора у пациентов с различными рисками ВТЭ как для профилактики, так и для лечения. Клиническая эффективность, выгодный финансово-экономический аспект и минимальные нежелательные реакции, позволяют бемипарину быть в приоритете у врачей разных клинических специальностей. Можно предположить, что дальнейшее исследование этого препарата поможет открыть его новые положительные эффекты.

Литература

1. Planès A. Review of bempiparin sodium a new second-generation low molecular weight heparin and its applications in venous thromboembolism. *Expert Opin Pharmacother*. 2003 Sep; 4 (9): 1551–61.
2. Chapman T.M., Goa K.L. Bempiparin: a review of its use in the prevention of venous thromboembolism and treatment of deep vein thrombosis. *Drugs*. 2003; 63 (21): 2357–77.
3. Juárez Alonso S. Utilización de Bemiparina en los servicios de urgencias hospitalarios: tratamiento y profilaxis. *Emergencias*. 2004; 15: S5–10.
4. Rico S., Antonijano R.-M., Ballester M.R. et al. Pharmacodynamics assessment of Bemiparin after multiple prophylactic and single therapeutic doses in adult and elderly healthy volunteers and in subjects with varying degrees of renal impairment. *Thromb Res*. 2014 June; 133 (6): 1029–38.

5. Atiq F., van den Bemt P.M., Leebeek F.W. et al. A systematic review on the accumulation of prophylactic dosages of low-molecular-weight heparins (LMWHs) in patients with renal insufficiency. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015 Aug; 71 (8): 921–9.
6. Falkon L., Garí M., Sáenz-Campos D. et al. Kinetic behaviour of the TFPI and anti-FXa effects, after the injection of a LMWH (RO-11) in healthy subjects. *Thromb Haemost*. 1995 Apr; 73 (4): 728–9.
7. Falkon L., Sáenz-Campos D., Antonijano R. et al. Bioavailability and pharmacokinetics of a new low molecular weight heparin (RO-11)-a three way cross-over study in healthy volunteers. *Thromb Res*. 1995 Apr 1; 78 (1): 77–86.
8. Falkon L., Bayés M., Frontera G. et al. Pharmacokinetics and tolerability of a new low molecular mass heparin (RO-11) in healthy volunteers—a dose-finding study within the therapeutic range. *Thromb Haemost*. 1997 Jan; 77 (1): 133–6.
9. Westmuckett A.D., Kakkar V.V., Hamuro T. et al. Bemiparin and fluid flow modulate the expression, activity and release of tissue factor pathway inhibitor in human endothelial cells in vitro. *Thromb Haemost*. 2001 Dec; 86 (6): 1547–54.
10. Информация сайта [vidal.ru](http://www.vidal.ru)
11. Hidalgo M., Figueroa J.M. Prophylaxis of venous thromboembolism in abdominal wall surgery. *Hernia* 2000; 4: 242–247.
12. Fenollosa J, Seminario P. Eficacia y seguridad de Bemiparina en la profilaxis del tromboembolismo venoso en cirugía ortopédica. *Rev Ortop Traumatol* 2001; 6: 460–465.
13. Kakkar V.V., Gebbska M, Kadziola Z. et al. Low-molecular-weight heparin in the acute and long-term treatment of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost*. 2003 Apr; 89 (4): 674–80.
14. Abbas M.S. Bemiparin versus Enoxaparin in the Prevention of Venous Thromboembolism among Intensive Care Unit Patients. *Indian J Crit Care Med*. 2017 Jul; 21 (7): 419–423.
15. Galyfos G., Kerasidis S., Kastriosis G. et al. Conservative treatment of patients with thromboangiitis obliterans or cannabis-associated arteritis presenting with critical lower limb ischaemia. *Vasa*. 2017 Jul; 28: 1–5.
16. San Norberto E.M., Gastambide M.V., Taylor J.H. et al. Effects of rosuvastatin as an adjuvant treatment for deep vein thrombosis. *Vasa*. 2016; 45(2): 133–40.
17. Aguirre A., Carlos F., Naranjo M. et al. Cost-Effectiveness Analysis Of Bemiparin Used As Acute Treatment For Deep Venous Thrombosis Without Pulmonary Embolism. *Value Health*. 2015 Nov; 18 (7): A392.
18. Pinyol C., Navarro B., Fernández-Lomana J.M. et al. Cost Savings By The Use Of Bemiparin In The Treatment Of Patients With Venous Thromboembolism In Spain. *Value Health*. 2015 Nov; 18 (7): A384.
19. Alalaf S.K., Jawad A.K., Jawad R.K. et al. Bemiparin for thromboprophylaxis after benign gynecologic surgery: a randomized clinical trial. *J Thromb Haemost*. 2015 Dec; 13 (12): 2161–7.
20. Alalaf S.K., Jawad R.K., Muhammad P.R. et al. Bemiparin versus enoxaparin as thromboprophylaxis following vaginal and abdominal deliveries: a prospective clinical trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015 Mar 28; 15: 72.
21. Martínez-González J., Gómez Outes A., Rocha E. Bemiparin thromboprophylaxis in medical patients. XXth International Congress of Thrombosis. Athens. 25–28 Jun 2008; 144.
22. De Lorenzo F., Newberry D., Scully M. et al. Low molecular weight heparin (bemiparin sodium) and the coagulation profile of patients with heart failure. *Am Heart J*. 2002 Apr; 143 (4): 689.
23. Alur I., Dodurga Y., SeHme M. et al. Anti-tumor effects of bemiparin in HepG2 and MIA PaCa-2 cells. *Gene*. 2016 Jul 10; 585 (2): 241–6.

Сведения об авторах:

Величко Элина Валериевна – к.м.н., доцент кафедры общей патологии и патологической физиологии имени В.А.Фролова РУДН, Москва

Стуров Николай Владимирович – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой общей врачебной практики РУДН, Москва

Хачукаева Аминат Сергеевна – студент медицинского института РУДН по специальности «Лечебное дело», Москва

Хабадзе Зураб Суликович – к.м.н., доцент кафедры терапевтической стоматологии РУДН, Москва;

Аксенова Екатерина Михайловна – студент медицинского института РУДН по специальности «Лечебное дело», Москва

Прокофьева Екатерина Борисовна – к.м.н., ассистент кафедры общей врачебной практики РУДН, Москва

Тедорадзе Ростом Важаевич – к.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики РУДН, Москва

Бериша Адонис – ассистент кафедры общей врачебной практики РУДН, Москва