

Рациональный выбор ингибитора протонной помпы у больных, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты

Е.Н.Карева^{1,2}, С.Ю.Сереброва^{2,3}, Н.В.Павлова⁴,
И.В.Долгалёв⁵

¹ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России, Москва

²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России, Москва

³ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» МЗ РФ, Москва

⁴Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России, Москва

⁵ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет МЗ РФ, Томск

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) с неселективным и селективным ингибированием различных типов циклооксигеназы обладают рядом нежелательных лекарственных реакций на уровне пищеварительного тракта и сердечно-сосудистой системы. Для профилактики и лечения повреждений НПВП-ассоциированных гастроэнтеропатий успешно применяются ингибиторы протонной помпы (ИПП). При выборе ИПП с потенциально равной эффективностью часто не учитываются различия в степени подавления ими активности изоферментов системы цитохрома P450. В настоящее время остро обсуждаемыми являются вопросы межлекарственного взаимодействия омепразола и пантопразола при совместном назначении с НПВП на уровне системы цитохромов P450. Так как омепразол обладает более низкой ингибиторной активностью в отношении CYP2C9, а также CYP3A4, участвующих в метаболизме НПВП, совместное назначение омепразола с НПВП считается обоснованным и подтверждается научными данными низкого риска развития побочных эффектов. Среди препаратов омепразола, представленных на российском фармацевтическом рынке, Оmez® является одним из самых востребованных, изученных и надежных лекарственных средств, полностью отвечающий критериям эффективности и безопасности, в том числе при совместном применении с НПВП, ацетилсалициловой кислотой, парацетамолом и селективными ингибиторами циклооксигеназы-2.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, селективные ингибиторы

ЦОГ-2, ингибиторы протонной помпы, омепразол, пантопразол, НПВП-индуцированная гастропатия, CYP2C9, CYP3A4.

Rational Choice of a Proton Pump Inhibitor in Patients Taking Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs

E.N.Kareva^{1,2}, S.Yu.Serebrova^{2,3}, N.V.Pavlova⁴,
I.V.Dolgalev⁵

¹Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

³Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

⁴A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow

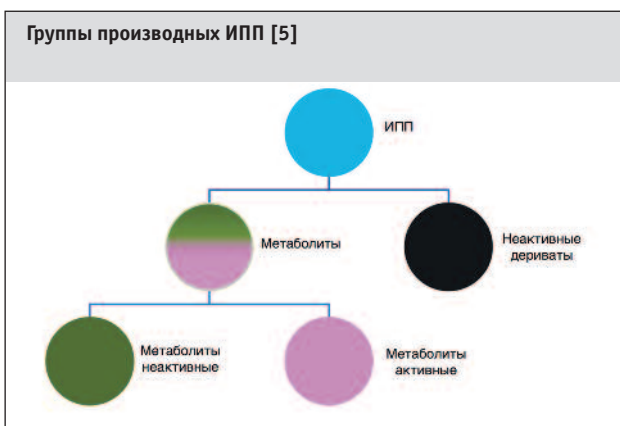
⁵Siberian State Medical University, Tomsk

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) with non-selective and selective inhibition of various types of cyclooxygenase have a number of adverse drug reactions affecting digestive tract and cardiovascular system. Proton pump inhibitors (PPIs) have been used successfully for prevention and treatment of NSAID-associated gastroenteropathies. When choosing between PPIs with potentially equal effectiveness, differences in the degree of their suppression of the activity of cytochrome P450 isoenzymes are often not taken into account. The issues of the interdrug interaction of omeprazole and pantoprazole at the level of P450 cytochrome isoenzymes in joint administration with NSAIDs are currently under discussion. Since omeprazole has lower inhibitory activity against CYP2C9, as well as CYP3A4, which are involved in the metabolism of NSAIDs, co-administration of omeprazole with NSAIDs is considered reasonable and is supported by scientific evidence of low risk of side effects. Among the omeprazole products presented on the Russian pharmaceutical market, Omez® is one of the most popular, studied, and reliable drugs that fully meets the criteria of effectiveness and safety, including when used together with NSAIDs, acetylsalicylic acid, paracetamol, and selective inhibitors of cyclooxygenase-2.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, selective COX-2 inhibitors, proton pump inhibitors, omeprazole, pantoprazole, NSAID-induced gastropathy, CYP2C9, CYP3A4.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – одна из наиболее часто применяемых групп лекарственных препаратов с широким диапазоном показаний, относящихся к патологии опорно-двигательного аппарата, хирургии и травматологии, ЛОР-органов, сердечно-сосудистой системы, системным заболеваниям соединительной ткани и иным состояниям, сопровождающимся воспалением и боле-

ИПП	pKa1	pKa2
Омепразол/эзомепразол	4,06	0,79
Лансопразол	3,83	0,62
Пантопразол	3,83	0,11
Рабепразол	4,53	0,62



вым синдромом. Ежедневно в разных странах НПВП применяют примерно 30 млн человек [1, 2]. По данным когортного исследования в США NHANES III (1999–2004, n=13 744) в сравнении с NHANES (1988–1994, n=16 533), общее потребление НПВП за 10 лет возросло с 16,6 до 26,1% ($p<0,001$), в том числе, НПВП за исключением ацетилсалициловой кислоты (АСК) – с 7,6 до 11,6% [1, 3].

Механизм развития фармакодинамических эффектов НПВП, включая и нежелательные лекарственные реакции (НЛР), хорошо известен: он заключается в блокаде фермента циклооксигеназы (ЦОГ), ответственной за формирование простагландинов (ПГ) ПГ₂, ПГ_{D2}, ПГ_{E2}, ПГ_{F2} и тромбксана А₂. Были обнаружены две изоформы ЦОГ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2). Ген ЦОГ-1 постоянно экспрессируется и фермент конститутивно присутствует в большинстве тканей, регулируя их гомеостаз, включая защиту слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта от воздействия соляной кислоты, контроль почечного кровотока и фильтрации, сердечно-сосудистые и репродуктивные функции. Образование ЦОГ-2 стимулируется цитокинами, эндотоксинами, факторами роста и др.; активность этого изофермента способствует образованию ПГ, участвующих в развитии лихорадки, болевого и отекающего синдромов, формировании рубцовой ткани [1, 4].

До настоящего времени в клинической практике часто применяется препарат с выраженным антипиретическим и анальгезирующим эффектом – парацетамол. Мишенью парацетамола является пероксидазный компонент циклооксигеназного комплекса, поэтому препарат не проявляет противовоспалительной активности (не работает в зоне воспаления и не относится к НПВП) и классифицируется как ненаркотический центральный анальгетик, перекисью-чувствительное болеутоляющее и жаропонижающее средство (PSAADs).

Принципы профилактики и лечения повреждений слизистой оболочки желудка на сегодняшний день сформированы, обоснованы и предполагают применение ингибиторов протонной помпы. НПВП-гастропатия сегодня рассматривается как кислотозависимая патология желудка, возникающая в результате нарушения баланса между факторами агрессии (НСI желудочного сока) и эндогенной системы защиты желудка (нарушение при приеме НПВП синтеза простагландинов, обеспечивающих продукцию му-

цинов, бикарбонатов и адекватную микроциркуляцию слизистой).

Сегодня перечень доступных на фармацевтическом рынке Российской Федерации ингибиторов протонной помпы включает: омепразол, лансопразол, пантопразол, эзомепразол, рабепразол и декслансопразол. Ингибиторы протонной помпы, несмотря на очевидную (только на первый взгляд) незамысловатость механизма действия, имеют крайне сложный механизм активации. В процессе перемещения ИПП из просвета желудка к секреторным канальцам париетальных клеток, при участии портального и системного кровотока, молекулы могут претерпевать различные превращения. Это зависит от кислотно-основных характеристик среды и путей метаболизма ИПП с помощью микросомальных ферментов, которые значительно варьируют у разных молекул. В результате могут образовываться различные соединения, которые описываются в литературе как неактивные дериваты, неактивные метаболиты и активные метаболиты (рисунок).

Все ИПП – кислотонеустойчивые молекулы. Оказавшись в среде желудка, они теоретически могут превращаться в активные метаболиты – циклические сульфенамид и сульфеновую кислоту, но корректным условием для их образования является не сильноокислая среда, а последовательное снижение в ней pH от умеренно до сильно кислых значений, равных вначале pKa1, а затем pKa2 применяемого ИПП (табл. 1).

Даже если допустить возможность образования активных метаболитов ИПП в просвете желудка, их наличие там представляется бессмысленным, так как они быстро формируют либо димеры, либо дисульфидные мостики с остатками цистеина разных белковых молекул (не протонных насосов). В основном, в кислой среде желудка образуются димеры, сульфиды и другие дериваты, не обладающие фармакологической активностью ИПП [6, 8, 9]. То есть, «незащищенные» ИПП в кислой среде желудка быстро разрушаются, что предотвращается качественными кишечнорастворимыми полимерами, которые используют при производстве лекарственных форм представителей данной фармакологической группы.

Всасываясь в просвете кишечника, ИПП в печени подвергаются метаболизму с участием ферментных систем, наиболее значимой из которых является цитохром P450. ИПП являются субстратами его изоферментов CYP3A4 и CYP2C19. В результате биотрансформации с участием указанных изоэнзимов образуются неактивные метаболиты ИПП: диметилированные и гидроксипроизводные, сульфоны, гидроксисульфоны и сульфаты (при участии сульфотрансферазы) [10, 11]. Попытка уменьшить их образование – использование моноизомерных препаратов – не увенчалась надежным успехом с точки зрения фармакокинетики и выраженности фармакодинамического эффекта [12, 13].

Только та часть ИПП, которая не подверглась биотрансформации в печени, достигает системного кровотока, а затем париетальных клеток желудка с их секреторными канальцами, и образует в последних активные метаболиты [8].

ИПП выступают не только субстратами разных изоферментов цитохрома P450, но способны быть их ингибиторами или стимуляторами (индукторами), что важно учитывать с точки зрения лекарственных взаимодействий. ИПП, как известно, являются ингибиторами CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4, что вызывает много споров по безопасности назначения того или иного ИПП, в большей степени острые моменты дис-

куссии межлекарственного взаимодействия касаются именно омепразола и пантопразола. Ингибиторная активность в отношении этих изоферментов различается у разных молекул. В табл. 2 приведены значения констант ингибирования (Ki) ИПП [14]. Ki – это та концентрация препарата, которой достаточно для блокады половины представленных ферментов, т.е. более высокое значение Ki говорит о более низкой ингибиторной активности в отношении изученных ферментов и наоборот.

Омепразол обладает большей ингибирующей активностью на уровне цитохрома CYP2C19, тогда как пантопризол среди изученных препаратов оказался наиболее мощным ингибитором CYP2C9 (Ki омепразола в 2,7 раз выше, чем Ki пантопразола; т.е. пантопризол в 2,7 раз более активный ингибитор CYP2C9, чем омепразол) и CYP3A4 (Ki омепразола в 1,9 раз выше, чем Ki пантопразола; т.е. ингибиторная активность пантопразола в отношении CYP3A4 почти в 2 раза выше, чем омепразола). В связи с этим пантопризол представляется как безопасный ИПП для совместного назначения с клопидогрелом, оказывающим наименьшую ингибиторную активность на CYP2C19, через который метаболизируется клопидогрел [15]. Но ввиду того, что клопидогрел метаболизируется еще и с помощью цитохромов CYP2C9, CYP3A4, то говорить о преимуществах пантопразола перед омепразолом уже некорректно.

В последнее время пантопризол позиционируется в качестве препарата для защиты желудка пациентам, принимающим НПВП. Однако для научно обоснованного выбора ИПП с целью профилактики НПВП-индуцированной гастропатии следует рассмотреть пути их метаболизма, чтобы исключить риск неконтролируемого увеличения концентраций НПВП.

Среди НПВП, селективных ингибиторов ЦОГ-2, зарегистрированных в Российской Федерации, субстратами CYP2C9 являются: производные салициловой кислоты (ацетилсалициловая кислота), бутилпирозолидин (фенилбутазон), производные уксусной кислоты (ацеклофенак, диклофенак, индометацин, кеторолак, этодолак), оксикамы (лорноксикам, мелоксикам, пироксикам, теноксикам), производные пропионовой кислоты (ибупрофен, кетопрофен, напроксен), «коксибы» (парекоксиб, цефекоксиб, эторикоксиб) [16]. Диклофенак, мелоксикам, ибупрофен, парацетамол, нимесулид, «коксибы» являются субстратами CYP3A4 [17]. Ингибиторы CYP2C9 и CYP3A4, в том числе ингибиторы протонной помпы (пантопризол в большей степени, чем омепразол), могут увеличивать концентрации вышеуказанных препаратов с вероятной индивидуальной клинической значимостью подобного лекарственного взаимодействия. Нет сведений об участии CYP2C9 и CYP3A4 в метаболизме салициламида, холина салицилата, метамизола натрия, пропифеназона, амтолметина гуацила, непафенака, декскетопрофена, этофенамата, диацереина, нимесулида, большинство из которых имеет ограниченное применение в широкой клинической практике.

В доступной литературе нет сведений о серьезных вариантах лекарственных взаимодействий препаратов-ингибиторов различных типов ЦОГ с ИПП, однако это не позволяет оценивать риск их возникновения как нулевой по следующей причине: большинство пациентов, с которыми приходится сталкиваться врачу-гастроэнтерологу, терапевту, ревматологу, неврологу, хирургу, ревматологу, кардиологу и др., являются ко- или полиморбидными. Однако редко узкопрофильные специалисты рас-

Таблица 2. Значения констант ингибирования ИПП (Ki) для CYP2C9 и CYP3A4 [14]

Препарат ИПП	Ki (мкМ)	
	CYP2C9	CYP3A4
Лансопризол	21	200
Омепразол	16	42
Эзомепразол	82	47
Рабепразол	51	51
Пантопризол	6	22

сматривают назначенную коллегами терапию с точки зрения лекарственных взаимодействий с теми препаратами, которые предстоит назначить. Тем не менее, пациент, которому назначен НПВП и ИПП, может принимать с пищей или в виде лекарственных препаратов еще какой-либо ингибитор CYP2C9.

Так же важно учитывать базовые представления о синергизме как о варианте фармакодинамического лекарственного взаимодействия с взаимным усилением однотипных эффектов лекарственных препаратов, в том числе, на уровне регуляции активности метаболитических энзимов. И было бы безответственным не использовать весь массив знаний для предотвращения или хотя бы для попытки ослабления интенсивности отрицательного лекарственного взаимодействия выбором внутри фармакологической группы препарата, обладающего наиболее низким потенциалом такого взаимодействия. И выбор среди наиболее часто обсуждаемых ИПП – омепразола или пантопразола – именно омепразола, который обладает меньшим риском неконтролируемого увеличения концентраций НПВП ввиду его низкой интенсивности ингибирующего влияния на CYP2C9 и CYP3A4.

Так же немаловажно учитывать наличие показания профилактики НПВП-гастропатии в инструкциях ИПП ввиду того, что существует юридическая ответственность за назначение лекарственных средств офф-лайбел [18].

В инструкциях препаратов пантопразола отсутствуют показания для профилактики НПВП-гастропатии, поэтому врач может столкнуться с ситуациями, когда пациенты, получив побочный эффект, могут обратиться с жалобами на назначение препаратов, не относящихся к профилю его заболевания [19].

В инструкциях препаратов омепразола имеются показания для профилактики НПВП-индуцированной гастропатии [20].

При этом важно то, что омепразол включен в основные медико-экономические стандарты (МЭС) МЗ РФ для гастропротекции [21], согласно которым страховые медицинские организации осуществляют проверки ЛПУ на предмет соответствия оказываемой медицинской помощи, поэтому расширение опыта применения омепразола может обезопасить врачей от наложения штрафных санкций [22].

Среди препаратов омепразола, представленных на российском фармацевтическом рынке, Оmez® является одним из самых востребованных, изученных и надежных лекарственных средств, полностью отвечающий критериям эффективности и безопасности, в том числе, при совместном применении с НПВП, ацетилсалициловой кислотой, парацетамолом и селективными ингибиторами циклооксигеназы-2. Оmez® – самый часто рекомендуемый докторами препарат для гастропротекции [23]. В инструкции препарата Оmez® имеются показания для гастропротекции [24], что соответствует юридическим требованиям РФ [18]. Полный цикл производства Оmez® проходит по международным стандартам GMP [25]. Оmez® включен в Оранжевую Книгу

FDA с подтвержденной терапевтической эквивалентностью категории «А», т.е. подтверждается терапевтическая эквивалентность препарата Отез® оригинальному препарату [26].

Таким образом, при выборе ИПП для больных принимающих НПВП (неселективные и селективно ингибирующие ЦОГ-2 препараты, ацетилсалициловую кислоту), парацетамол, важно учитывать различия интенсивности подавляющего воздействия на функциональную активность изоферментов цитохрома P450. Предпочтительны лекарственные средства с наименее выраженным ингибирующим влиянием на рассматриваемую ферментативную систему, что позволит снизить риск развития нежелательных лекарственных реакций и получить наилучший клинический эффект. С этих позиций одним из наиболее безопасных, изученных и надежных препаратов является омепразол (Омез®).

Литература/References

1. Леонова М.В. Кардиотоксичность нестероидных противовоспалительных препаратов. *Consilium Medicum*. – 2019. – Т. 21. – № 10. – С. 107–116. / Leonova M.V. Kardiotoksichnost' nesteroidnykh protivovospalitelnykh preparatov. *Consilium Medicum*. 2019; 21: 10: 107–116. [in Russian]
2. Conaghan P.G. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatol Int*. 2012; 32: 1491–1502.
3. Davis J.S., Lee H.Y., Kim J. et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in US adults: changes over time and by demographic. *Open Heart*. 2017; 4: e000550.
4. Курсов С.В., Никонов В.В. Циклооксигеназа: физиологические эффекты, действие ингибиторов и перспективы дальнейшего использования парацетамола (аналитический обзор). Медицина неотложных состояний. – 2016. – Т. 5. – № 76. – С. 27–35. / Kursov S.V., Nikonov V.V. Cyclooxigenasa: fiziologicheskie effect, deistvie ingibitorov I perspektivy dalneishego ispolsovania paracetamola (analyticheskiy obzor). *Medicina neotlozhnyh sostoyaniy*. 2016; 5:76: 27–35. [in Russian]
5. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клинические проявления, медикаментозная терапия. Под ред. Е.В.Ших. – М.: ГЭОТАР-Медиа. 2019. – 160 с. / Gasrtoesophagealnaya refluksnaya bolesn: klinicheskie proyvleniya, medicamentosnaya terapiya. Pod redakciey E.V.Shih. GEOTAR-Media. 2019; 160. [In Russian]
6. Roche V.F. The Chemically Elegant Proton Pump Inhibitors. *Am J Pharm Educ*. 2006; 70: 5. Article 101.
7. Shin J.M., Choo Y.M., Sachs G. Chemistry of covalent inhibition of the gastric (H⁺,K⁺)-ATPase by proton pump inhibitors. *J Am Chem Soc*. 2004; 126: 7800–7811.
8. Gupta H.P., Saini K., Dhingra P., Pandey R. Study of Acid Catalyzed Reactions of Proton Pump Inhibitors at D.M.E.Portugaliae *Electrochimica Acta*. 2008; 26: 5: 433–448.
9. Berthelette K.D. Swann T., Fountain K.J. Forced Degradation Analysis of Omeprazole Using CORTECS 2.7 µm Columns. Waters Corporation, Milford, MA, USA. Waters Corporation, Milford, MA, USA.
10. Sugimoto M., Furuta T. Efficacy of esomeprazole in treating acid-related diseases in Japanese populations. *Clinical and Experimental Gastroenterology*. 2012; 5: 49–59.
11. Денисенко Н.П. Оптимизация фармакотерапии больных с язвенной болезнью на основе фармакогенетического тестирования. Дисс канд мед наук. – М.: 2018. / Denisenko N.P. Optimizatsiya farmakoterapie bolnykh s yazvenoy bolezniy na osnove phar-

- makogeneticheskogo testirovaniya. Dissertatsiya kandidata med nauk. М.: 2018. [In Russian]
12. Sun L-N. Impact of Gastric H⁺/K⁺-ATPase rs2733743 on the Intra-gastric pH-Values of Dexlansoprazole Injection in Chinese Subjects. *Frontiers in Pharmacology*. 2017; 8: Article 670.
13. Gellad W.F., Choi P., Mizah M. et al. Assessing the Chiral Switch: Approval and Use Single-Enantiomer Drugs, 2001 to 2011. *Am J Manag Care*. 2014; 20: 3: e90-e97.
14. Li X., Andersson T.B., Ahlstrom M., Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome p450 activities. *Drug Metab Dispos*. 2004; 32: 8: 821–827.
15. Плавикс. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата [Электронный ресурс] // <https://grls.rosminzdrav.ru/> по состоянию на 26.03.2020. / Plaviks. Instruksiya po meditsinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata [Elektronnyj resurs] // <https://grls.rosminzdrav.ru/> по состоянию на 26.03.2020. [in Russian]
16. Cytochrome P-450 CYP2C9 substrates [Электронный ресурс] // The DrugBank database. URL: <https://www.drugbank.ca/categories/DBCAT002634> (дата обращения: 30.03.2020). / Cytochrome P-450 CYP2C9 substrates [Elektronnyj resurs] // The DrugBank database. URL: <https://www.drugbank.ca/categories/DBCAT002634> (data obrashcheniya: 30.03.2020).
17. Cytochrome P-450 CYP3A4 substrates [Электронный ресурс] // The DrugBank database. / Cytochrome P-450 CYP3A4 substrates [Elektronnyj resurs] // The DrugBank database.
18. Юридический отдел «Факультета медицинского права». Использование лекарственных средств офф-лейбл: ответственность медицинского работника и медицинской организации. Российский следователь. 2017. – № 17 / Yuridicheskiy otdel "Fakulteta Medicinskogo prava". Ispolsovanie lekarstvennyh sredstv off-leibl: otvetstvennost' medicinskogo rabotnika I organizatsii. Rossiiski sledovatel. 2017; 17. [In Russian]
19. Официальные инструкции по медицинскому применению пантопразола <http://grls.rosminzdrav.ru> по состоянию на 28.04.2020. / Ofitsial'nye instruksii po meditsinskomu primeneniyu pantoprazola <http://grls.rosminzdrav.ru> по состоянию на 28.04.2020.
20. Официальные инструкции по медицинскому применению омепразола <http://grls.rosminzdrav.ru> по состоянию на 28.04.2020. / Ofitsial'nye instruksii po meditsinskomu primeneniyu omeprazole <http://grls.rosminzdrav.ru> по состоянию на 28.04.2020.
21. Стандарты первичной и специализированной медицинской помощи МЗ РФ, которые включают ИПП с целью гастропротекции <https://www.rosminzdrav.ru/documents> по состоянию на 28.04.2020 / Standrt'y pervichnoi i specializirovannoy medicinskoi pomoshi MZ RF, kotorie vkluchayt IPP s celiu gastroprotekcii. [In Russian]
22. Столярова Е.А. Штрафные правила для ЛПУ. Практика Педиатра. – 2017. <https://medi.ru/info/12980/> по состоянию на 28.04.2020. / Stolyarova E.V. Shtrafnye pravila dlia LPY. Praktika Peditra. 2017. <https://medi.ru/info/12980/> по состоянию на 28.04.2020. [In Russian].
23. Сопсон, выписка ИПП для гастропротекции по классу М согласно МКБ-10, Q4_2019.
24. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Омез® РУ: П N015479/01, дата перереформления 26.06.2017.
25. Сертификат, подтверждающий производство Омеза по стандартам GMP.
26. Оранжевая книга FDA <http://www.accessdata.fda.gov/> по состоянию на 05.05.2020.

Сведения об авторах:

Карева Елена Николаевна – д.м.н., профессор кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России; профессор кафедры фармакологии ЛФ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России, Москва

Сереброва Светлана Юрьевна – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России; главный научный сотрудник ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва

Павлова Надежда Викторовна – к.м.н., Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России, Москва

Довгалёв Игорь Владимирович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет МЗ РФ, Томск