



Особенности и преимущества применения современных форм антибиотиков с улучшенными фармакокинетическими свойствами

А. Л. Вёрткин, *elibrary.ru* SPIN: 9605-9117, ORCID: 0000-0001-8975-8608, *kafedrakf@mail.ru*

М. М. Шамуилова, *kafedrakf@mail.ru*

Г. Ю. Кнорринг, ORCID: 0000-0003-4391-2889, *knorring@mail.ru*

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20/1

Резюме. Антибиотики остаются одним из самых востребованных классов лекарственных препаратов, применяемых современной медициной. Высокая медицинская и социальная значимость инфекций, их склонность к эпидемическому распространению предъявляют высокие требования к эффективности и безопасности антибактериальной терапии. Ограничения в разработке новых антибиотиков, возникновение новых инфекционных вспышек и нарастающая проблема антибиотикорезистентности делают актуальными вопросы оптимизации режимов дозирования и применения антибактериальных препаратов. В статье рассматриваются возможности и эффективность применения современных форм антибиотиков с улучшенными фармакокинетическими свойствами. Существовавшее во врачебной среде в течение долгого времени мнение о большей эффективности парентеральных форм antimicrobных препаратов в последнее время опровергнуто. Предложенная в начале XXI века инновационная технология создания диспергируемых таблеток доказала сопоставимость как терапевтических концентраций антибиотика при использовании диспергируемых и парентеральных форм введения, так и клинической эффективности их применения. Технология изготовления диспергируемых форм состоит в том, что таблетка формируется из множества микросфер, состоящих из наполнителя и действующего вещества, что создает условия для защиты микросфер от влияния кислой среды желудка и обеспечивает высвобождение активного ингредиента при воздействии бикарбонатов в кишечнике, т. е. в зоне максимального всасывания антибиотика. Все это способствует более высокой биодоступности препарата по сравнению с таблетированными формами, а также обеспечивает более равномерное дозирование и, как следствие, предсказуемость фармакокинетики. Эта лекарственная форма отличается от традиционных пероральных лекарственных форм более высокой биодоступностью действующих веществ, сопоставимой с инъекционными препаратами, а также рядом преимуществ, улучшающих комплаенс. Улучшенный фармакокинетический профиль данных форм антибиотиков призван обеспечивать более высокую клиническую эффективность и переносимость, а также способствовать снижению антибиотикорезистентности.

Ключевые слова: антибиотики, антибиотикорезистентность, диспергируемые формы, амоксициллин, амоксициллин + клавулановая кислота, азитромицин, доксициклин.

Для цитирования: Вёрткин А. Л., Шамуилова М. М., Кнорринг Г. Ю. Особенности и преимущества применения современных форм антибиотиков с улучшенными фармакокинетическими свойствами // Лечебный Врач. 2022; 9 (25): 61-64. DOI: 10.51793/OS.2022.25.9.011

Features and benefits of using new forms of antibiotics with improved pharmacokinetic properties

Arkady L. Vertkin, *elibrary.ru* SPIN: 9605-9117, ORCID: 0000-0001-8975-8608, *kafedrakf@mail.ru*

Marina M. Shamuilova, *kafedrakf@mail.ru*

German Yu. Knorring, ORCID: 0000-0003-4391-2889, *knorring@mail.ru*

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation; 20/1 Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia

Abstract. Antibiotics remain one of the most popular classes of drugs used in modern medicine. The high medical and social significance of infections, their tendency to epidemic spread, places high demands on the effectiveness and safety of antibiotic therapy. Limitations in the development of new antibiotics, the emergence of new infectious outbreaks, and the growing problem of antibiotic resistance make the optimization of dosing regimens and the use of antibacterial drugs relevant. The article considers the possibilities and effectiveness of the use of modern forms of antibiotics with improved pharmacokinetic properties. The opinion that existed in the medical environment for a long time about the greater effectiveness of parenteral forms of antimicrobial drugs has recently been refuted. The innovative technology

for creating dispersible tablets proposed at the beginning of the 21st century proved the comparability of both therapeutic concentrations of an antibiotic when using dispersible forms of an antibiotic and parenteral forms of administration, and the clinical effectiveness of their use. The manufacturing technology of dispersible forms consists in the fact that the tablet is formed from a plurality of microspheres consisting of a filler and an active substance, which creates conditions for protecting the microspheres from the influence of the acidic environment of the stomach and ensures the release of the active substance when exposed to bicarbonates in the intestine, i.e. in the zone of maximum antibiotic absorption. All this contributes to a higher bioavailability of the drug compared to tablet forms, and also provides more uniform dosing and, as a result, predictability of pharmacokinetics. This dosage form differs from traditional oral dosage forms in higher bioavailability of active substances, comparable to injectables, as well as a number of advantages that improve compliance. The improved pharmacokinetic profile of these forms of antibiotics is intended to provide higher clinical efficacy and tolerability and help reduce antibiotic resistance.

Keywords: antibiotics, antibiotic resistance, dispersible forms, amoxicillin, amoxicillin + clavulanic acid, azithromycin, doxycycline.

For citation: Vertkin A. L., Shamulova M. M., Knorring G. Yu. Features and benefits of using new forms of antibiotics with improved pharmacokinetic properties // Lechaschi Vrach. 2022; 9 (25): 61-64. DOI: 10.51793/OS.2022.25.9.011

Aнтибиотики остаются одним из самых применяемых классов лекарственных средств, что связано с неизменно важной глобальной проблемой инфекционных заболеваний [1]. В развитых странах инфекции входят в первую пятерку причин смерти, а в развивающихся – являются основной причиной смертности [2]. Даже текущая пандемия новой коронавирусной инфекции (НКИ), продемонстрировавшая важность серьезного отношения к вопросам заболеваний ЛОР-органов и всей дыхательной системы, привела к повышению потребления антибиотиков при присоединении бактериальных осложнений [3, 4]. Высокая медицинская и социальная значимость инфекций, склонность к эпидемическому распространению предъявляют высокие требования к эффективности и безопасности антибактериальной терапии.

Несмотря на текущую пандемию НКИ COVID-19, внебольничные инфекции дыхательных путей невирусной этиологии признаются наиболее распространенными инфекционными заболеваниями, оставаясь одной из ведущих причин смерти в современном обществе [2, 5]. Известно, что инфекции дыхательных путей (ИДП) являются основным показанием к назначению антибиотиков: 70% выписываемых антибактериальных препаратов расходуется на лечение именно ИДП. Активное применение антибиотиков привело к значительному снижению смертности от инфекционных заболеваний и ИДП в частности. Однако необоснованное и широкое использование антибиотиков приводит к селекции и распространению антибиотикорезистентных потенциальных возбудителей респираторных инфекций, являющихся в настоящее время одной из ключевых проблем мирового здравоохранения, влекущей за собой увеличение продолжительности пребывания больного в стационаре, рост прямых и непрямых затрат на лечение и повышение смертности [6]. Так, например, внебольничная пневмония (ВП), занимающая основное место в структуре всех ИДП, несмотря на успехи медицины, остается ведущей инфекционной причиной смерти, унося ежегодно больше жизней, чем туберкулез, менингит, СПИД и инфекционный эндокардит, вместе взятые [7]. При этом кумулятивная госпитальная летальность в терапевтических отделениях и отделениях интенсивной терапии в начале 1950-х годов и спустя 50 лет оказывается сходной (13% и 14% соответственно) [8]. Свой вклад, помимо старения населения и утяжеления течения заболеваний, вносит и рост числа антибиотикорезистентных штаммов основных возбудителей ВП [9].

Таким образом, наряду с разработкой новых противомикробных препаратов, необходимо совершенствование подходов применения антибиотиков, в числе которых ключевыми являются меры по предупреждению/ограничению распространения и циркуляции возбудителей с антибиотикорезистентностью и оптимизация схем лечения, обеспечива-

ющих снижение риска развития резистентности патогенных микроорганизмов к противомикробным препаратам [10, 11].

Современные формы введения антибиотиков

Подходы к выбору конкретного антимикробного средства достаточно хорошо освещены в современной литературе, эти рекомендации регулярно обновляются, что также обеспечивает актуальность применения того или иного антибиотика в соответствии с уровнем резистентности к потенциальным возбудителям [12-15]. При этом выбор лекарственной формы становится одним из инструментов повышения эффективности терапии, улучшения комплаенса и в целом – увеличения результативности лечения как конкретного пациента, так и для системы здравоохранения в целом [10, 16].

Очевидно, что пероральный прием лекарств технически проще, чем парентеральные способы введения. Существовавшее во врачебной среде в течение довольно долгого времени мнение о большей эффективности парентеральных форм антимикробных препаратов в последнее время опровергнуто результатами исследований и опытом применения современных лекарственных форм [10]. Предложенная в начале XXI века инновационная технология создания диспергируемых таблеток доказала сопоставимость терапевтических концентраций антибиотика как при использовании его диспергируемых форм, так и парентеральных форм введения, а также клиническую эффективность их применения [16-18].

Технология изготовления диспергируемых форм заключается в том, что таблетка формируется из множества микросфер, состоящих из наполнителя и действующего вещества, что создает условия для защиты микросфер от влияния кислой среды желудка и обеспечивает высвобождение активного ингредиента при воздействии бикарбонатов в кишечнике, т. е. в зоне максимального всасывания антибиотика. Все это способствует более высокой биодоступности препарата по сравнению с таблетированными формами, а также обеспечивает более равномерное дозирование и, как следствие, предсказуемость фармакокинетики [12, 16]. Данная лекарственная форма в течение короткого времени образует в водной среде дисперсию взвесь частиц (сусpenзию) с быстрым и равномерным высвобождением действующего вещества.

Следует отметить, что диспергируемые таблетки в целом имеют более стабильную кинетику растворения и меньшую зависимость от pH среды по сравнению с традиционными формами [10, 12]. Диспергируемая таблетка начинает распадаться на микросферы либо при ее диспергировании, либо под воздействием кислого содержимого желудка в течение примерно 10-30 секунд, причем микросферы высвобождаются быстро и равномерно [10, 17]. Отсроченное по времени попадание воды в каждую микрочастицу замедляет высвобождение действующего вещества в желудке, поэтому микросферы позволяют

доставить антибиотик в зону «окна абсорбции» — верхние отделы ЖКТ (двенадцатиперстную кишку и верхний отдел тощей кишки), щелочная среда которых способствует высвобождению действующего вещества из микросфер. Таким образом, оно высвобождается только в зоне максимальной абсорбции, а более полное и предсказуемое его всасывание приводит к минимизации остаточной концентрации в кишечнике. Это гарантирует высокую биодоступность препарата независимо от способа приема таблетки и обеспечивает как высокую эффективность, так и благоприятный профиль безопасности антибиотика вследствие минимального влияния на микрофлору ЖКТ и уменьшения раздражающего действия на слизистую оболочку кишечника [10, 16, 17].

Более высокая клиническая эффективность диспергируемых форм антибиотиков отмечена при лечении различной патологии как во взрослой, так и в детской практике. Так, в сравнительных исследованиях выявлена более выраженная динамика разрешения клинических симптомов при лечении бактериального синусита у детей амоксициллином/клавуланатом в диспергируемых таблетках по сравнению с таблетками, покрытыми пленочной оболочкой [19]; динамика симптомов острого стрептококкового тонзиллита у взрослых при лечении амоксициллином в диспергируемых таблетках по сравнению с другими твердыми пероральными лекарственными формами амоксициллина [20]; при лечении инфекций верхних дыхательных путей у взрослых доксициклином [21].

Подтвержденная высокая клиническая эффективность антибактериальных препаратов в диспергируемых таблетках позволила экспертам рекомендовать их предпочтительное использование при лечении внебольничных инфекций нижних дыхательных путей, в том числе ВП [22, 23].

Также немаловажным достоинством этой формы введения является возможность использования у пациентов с нарушениями глотания. Это довольно широкая аудитория, которая включает больных разного возраста и состояния. Среди причин, приводящих к нарушениям глотания, первое место занимает механическая обструкция пищевода или нарушение функционирования нервно-мышечного аппарата, принимающего участие в акте глотания, из-за последствий перенесенного инсульта, прогрессирующих неврологических заболеваний, онкологии, заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной системы и т. д. [24]. Безусловно перспективной эта форма признается и в детской практике, где одной из самых частых и удобных форм является суспензия. Однако приготовление суспензий с использованием мерных ложек и тому подобных приспособлений несет риск неверного дозирования, что в педиатрической практике недопустимо [25]. Проведенные в США исследования показали, что родители допускают ошибки при дозировании суспензий в лечении детей в 84,4% случаев, и даже в условиях стационара, где всегда доступна консультация специалиста, такие ошибки были выявлены в 41,1% случаев [25, 26]. При использовании диспергируемой формы такая проблема нивелируется, так как одна таблетка равна одной дозе суспензии.

Заключение

На российском рынке антибиотики в форме диспергируемых таблеток представлены, в частности, линейкой антибиотиков «Экспресс» (ГК «Фармстандарт»), которая включает в себя препараты Амоксициллин Экспресс, Амоксициллин + Клавулановая кислота Экспресс, Цефиксим Экспресс, Доксициклин Экспресс и Азитромицин Экспресс. Технология создания диспергируемых таблеток обеспечивает быстрый надежный эффект и ряд дополнительных свойств. Среди них выделяют:

- фармакокинетические преимущества перед традиционной формой:

- ▶ стабильные и предсказуемые показатели всасывания;
- ▶ большая зона всасывания, обеспечивающая равномерное нарастание концентрации в крови;
- ▶ минимальное воздействие на микрофлору кишечника и низкий риск развития побочных эффектов;

- более высокая клиническая эффективность:

- ▶ достоверно большая скорость разрешения клинических симптомов при лечении респираторной патологии у взрослых и детей, нормализации лабораторных показателей [19–22];
- ▶ благоприятный профиль переносимости.

- ▶ низкая частота развития нежелательных явлений, в том числе со стороны ЖКТ (например, при лечении синусита у детей амоксициллином/клавуланатом в диспергируемых таблетках по сравнению с таблетками, покрытыми пленочной оболочкой [20]);

- ▶ меньшие остаточные количества антибиотика и клавулановой кислоты в кишечнике могут способствовать снижению частоты развития диареи [10];

- удобство применения (повышение комплаенса):

- ▶ диспергируемые таблетки удобны тем, что их можно принять в виде суспензии, нет необходимости в глотании крупных таблеток целиком [17];

- ▶ возможно применение у пациентов с дисфагией [24];

- ▶ снижается риск ошибок при дозировании по сравнению с пероральными суспензиями, фактически диспергируемая таблетка — это одна доза суспензии [19];

- ▶ удобство применения в педиатрической практике [17, 19, 25, 26].

Таким образом, применение антибиотиков в диспергируемых таблетках может повысить эффективность терапии, способствовать сдерживанию развития антибиотикорезистентности за счет высокой результативности лечения, улучшать переносимость и удобство проводимой терапии для пациентов различных возрастных групп и при широкой палитре патологических состояний. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Lim S. S., Vos T., Flaxman A. D., et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // Lancet. 2013; 380: 2242–2260. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61766-8.
2. Lozano R., Naghavi M., Foreman K., et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // Lancet. 2013; 380: 2095–2128.
3. Zhou F., Yu T., Du R., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // Lancet. 2020; 395 (10229): 1054–1062. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
4. Fleming-Dutra K. E., Hersh A. L., Shapiro D. J., et al. Prevalence of inappropriate antibiotic prescriptions among US ambulatory care visits, 2010–2011 // JAMA. 2016; 315: 1864–1873. DOI: 10.1001/jama.2016.4151.
5. Harbarth S., Balkhy H. H., Goossens H., et al. Antimicrobial resistance: one world, one fight // Antimicrob Resist Infect Control. 2015; 4: 49.
6. Hoyert D. L., Xu J. Death: preliminary data for 2011 // Natl Vital Stat Rep. 2012; 61: 1–51.
7. Ewig S., Birkner N., Strauss R., et al. New perspectives on community-acquired pneumonia in 388 406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality // Thorax. 2009; 64: 1062–1069.
8. Вёрткин А. Л., Прохорович Е. А., Намазова Л. С. с соавт. Оптимизация эмпирической терапии внебольничной пневмонии у больных пожилого и старческого возраста // РМЖ. 2002; 16: 708–712.

Актуальная тема

- [Vertkin A. L., Prokhorovich E. A., Namazova L. S. et al. Optimization of empiric therapy for community-acquired pneumonia in elderly and senile patients // Russkiy meditsinskiy zhurnal (Russian Medical Journal). 2002; 16: 708-712. (In Russ.)]
9. Зырянов С. К., Байбулатова Е. А. Использование новых лекарственных форм антибиотиков как путь повышения эффективности и безопасности антибактериальной терапии // Антибиотики и химиотерапия. 2019, 64; 81-91.
[Zyryanov S. K., Baybulatova E. A. The use of new dosage forms of antibiotics as a way to improve the effectiveness and safety of antibiotic therapy // Antibiotics and chemotherapy. 2019, 64; 81-91. (In Russ.)]
10. Кнорринг Г. Ю., Стернин Ю. И., Минаев С. В., Новожилов А. А. Интенсификация антибактериальной терапии при гнойно-воспалительных заболеваниях // Военно-медицинский журнал. 2008; 329 (10): 35-41.
[Knorrung G. Yu., Sternin Yu. I., Minaev S. V., Novozhilov A. A. Intensification of antibiotic therapy for pyoinflammatory diseases // Voenno-meditsinskii zhurnal. 2008; 329 (10): 35-41. (In Russ.)]
11. Сидоренко С. В., Яковлев С. В., Спичак Т. В. и др. Стратегия и тактика рационального применения antimикробных средств в амбулаторной практике. Евразийские клинические рекомендации // Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2017; 1: 17-25.
[Sidorenko S. V., Yakovlev S. V., Spichak T. V. et al. Strategy and tactics of the rational use of antimicrobial drugs in outpatient practice. Eurasian clinical guidelines. 2016 // Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum). 2017; 1: 17-25. (In Russ.)]
12. Стратегия предупреждения распространения antimикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 25 сентября 2017 г. № 2045-р.
[Strategiya preduprezhdeniya rasprostraneniya antimikrobnoy rezistentnosti v Rossiyiskoy Federatsii na period do 2030 goda. Rasporyazhenie Pravitelstva Rossiyskoy Federatsii ot 25 sentyabrya 2017 g. № 2045-r. (In Russ.)]
13. Методические рекомендации по рациональной антибиотикотерапии при инфекционных заболеваниях / Под ред. Драпкиной О. М., Авдеева С. Н., Яковleva С. В. М.: Видокс, 2019. 56 с.
[Guidelines for rational antibiotic therapy for infectious diseases.
Ed. Drapkina O. M., Avdeev S. N., Yakovlev S. V. Moscow, 2019. 56 c.]
14. Kraus E. M., Pelzl S., Szecsenyi J., Laux G. Antibiotic prescribing for acute lower respiratory tract infections (LRTI) – guideline adherence in the German primary care setting: An analysis of routine data // PLoS One. 2017; 12 (3): e0174584. DOI: 10.1371/journal.pone.0174584.
15. Суханов Д. С., Марьушкина В. С., Азовцев Д. Ю. Современные особенности терапии острых бронхитов. Эффект и преимущества диспергируемой формы антибактериальных препаратов // Лечашний Врач. 2022; 3 (25): 70-75. DOI: 10.51793/OS.2022.25.3.011.
[Sukhanov D. S., Maryushkina V. S., Azotsev D. Yu. Modern features of acute bronchitis therapy. The effect and advantages of the dispersible form of antibacterial drugs // The Lechaschi Vrach Journal. 2022; 3 (25): 70-75.] DOI: 10.51793/OS.2022.25.3.011.
16. Татоchenko В. К. Антибиотики в лекарственной форме солютаб // Современная педиатрия. 2012; 2 (42): 69-72.
[Tatochenko V. K. Antibiotics in solutab dosage form // Modern pediatrics. 2012; 2 (42): 69-72. (In Russ.)]
17. Wang C. Y., Lu C. Y., Hsieh Y. C. et al. Intramuscular ceftriaxone in comparison with oral amoxicillin-clavulanate for the treatment of acute otitis media in infants and children // J Microbiol Immunol Infect. 2004; 37 (1): 57-62.
18. Rimoin A. W., Hoff N. A., Fischer Walker C. L. et al. Treatment of streptococcal pharyngitis with once-daily amoxicillin versus intramuscular benzathine penicillin G in low-resource settings: a randomized controlled trial // Clin Pediatr. (Phila). 2011; 50 (6): 535-542.
19. Карпов О. И. Путь повышения эффективности и переносимости антибиотикотерапии при синусите у детей // Детские инфекции. 2006; 3: 52-56.
[Karpov O. I. A way to improve the efficacy and tolerability of antibiotic therapy for sinusitis in children // Children's infections 2006; 3: 52-56. (In Russ.)]
20. Белоусов Ю. Б., Данилов А. Н., Зырянов С. К. Рациональная терапия острого тонзиллита: все ли препараты амоксициллина одинаковы? // Consilium Medicum. 2010; 4: 5-11.
[Belousov Yu. B., Danilov A. N., Zyryanov S. K. Rational therapy of acute tonsillitis: are all amoxicillin preparations the same? // Consilium Medicum. 2010; 4: 5-11. (In Russ.)]
21. Переверзев А. П., Переверзева А. С., Ковалева Г. П., Остроумова О. Д. Лечение инфекций верхних дыхательных путей: роль доксициклина // Медицинский алфавит. 2021; (23): 29-36. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-23-29-36
[Pereverzev A. P., Pereverzeva A. S., Kovaleva G. P., Ostroumova O. D. Treatment of upper respiratory tract infections: the role of doxycycline // Medical alphabet. 2021; (23): 29-36. (In Russ.)]
22. Козлов Р. С., Заицеев А. А. Эффективность диспергируемых таблеток амоксициллина в лечении острых бактериальных инфекций нижних дыхательных путей // Лечашний Врач. 2017; 10: 12015.
[Kozlov R. S., Zaitsev A. A. Efficacy of amoxicillin dispersible tablets in the treatment of acute bacterial infections of the lower respiratory tract // Lechaschi Vrach Journal. 2017; 10: 12015. (In Russ.)]
23. Qazi S. Management for Pneumonia in Developing Countries, WHO, Geneva, June 2013.
24. Овчинников А. Ю., Эдже М. А., Щербаков А. Ю. Оптимизация антибактериальной терапии при лечении больных острым бактериальным риносинуситом // Терапия. 2016; 6 (10): 64-67.
[Ovchinnikov A. Yu., Edzhe M. A., Shcherbakov A. Yu. Optimization of antibacterial therapy in the treatment of acute bacterial rhinosinusitis // Therapy. 2016; 6 (10): 64-67. (In Russ.)]
25. Yin H. S., Parker R. M., Sanders L. M. et al. Liquid medication errors and dosing tools: a randomized controlled experiment // Pediatrics. October 2016; 138 (4).
26. Yin H. S., Dreyer B. P., Moreira H. A., van Schaick L., Rodriguez L. et al. Liquid medication dosing errors in children; role of provider counseling strategies // Acad Pediatr. 2014; 14 (3): 262-270.

Сведения об авторах:

Вёрткин Аркадий Львович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации;
127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20/1; kafedrakf@mail.ru

Шамуилова Марина Миировна, д.м.н., профессор кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации;
127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20/1; kafedrakf@mail.ru

Кнорринг Герман Юрьевич, к. м. н., доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации;
127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20/1; knorrung@mail.ru

Information about the authors:

Arkady L. Vertkin, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation; 20/1 Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia; kafedrakf@mail.ru

Marina M. Shamuilova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation; 20/1 Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia; kafedrakf@mail.ru

German Yu. Knorring, MD, Associate Professor of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation; 20/1 Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia; knorrung@mail.ru

Поступила/Received 06.09.2022

Принята в печать/Accepted 08.09.2022