

Место кларитромицина в современных схемах эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*

С.Ю. Сереброва^{1,2}✉, svetasurebrova@mail.ru, Е.Н. Карева^{2,3}, Д.О. Кургузова², Е.Ю. Демченкова^{1,2}, Н.Н. Еременко^{1,2}, И.А. Мазеркина¹, Л.М. Красных¹, Г.Ф. Василенко¹, А.Б. Прокофьев^{1,2}

¹ Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Москва, Россия, ул. Островитянова, д. 1, стр. 7

Резюме

Одним из показаний к применению кларитромицина является инфекция *Helicobacter pylori*. Эрадикация *H. pylori* проводится при заболеваниях, непосредственно вызываемых данным возбудителем, и при состояниях, при которых он повышает риски прогрессирования или осложнений (предраковые изменения слизистой оболочки желудка, неуточненная железодефицитная анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, заболевания, при которых показан длительный прием НПВП, антиагрегантов и т.д.). Ряд функциональных особенностей *H. pylori* обуславливает специфические требования к компонентам эрадикационных схем: высокая чувствительность возбудителя, способность антибактериальных препаратов проникать и накапливаться в тканях желудка и в слизи, а также стимуляция размножения микроорганизма и защита кислотонестойчивых препаратов за счет снижения внутрижелудочной кислотопродукции. Если последняя функция обеспечивается применением ингибиторов протонной помпы, то кларитромицин полностью обеспечивает выполнение остальных требований перечня. Стандартная тройная терапия остается в Российской Федерации схемой эрадикации *H. pylori* первой линии в связи с сохранением резистентности к кларитромицину ниже порогового значения (<15%). В настоящей статье приведены подробная аргументация и фактические материалы в пользу важности приверженности эрадикационной терапии первой линии в условиях развивающейся резистентности *H. pylori* к другим антибиотикам (в РФ резистентность к левофлоксацину достигла 20%), возможности появления полирезистентных штаммов, низкой обеспеченности медицинских организаций релевантными средствами определения истинной резистентности к антибактериальным препаратам, вклада в формирование и ошибочную интерпретацию псевдорезистентности к кларитромицину воспроизведенных препаратов (дженериков) собственно кларитромицина и ингибиторов протонной помпы со скомпрометированными фармацевтическими свойствами.

Ключевые слова: тройная терапия, *H. pylori*, резистентность, ингибиторы протонной помпы, тест сравнительной кинетики растворения, воспроизведенные лекарственные препараты

Для цитирования: Сереброва С.Ю., Карева Е.Н., Кургузова Д.О., Демченкова Е.Ю., Еременко Н.Н., Мазеркина И.А., Красных Л.М., Василенко Г.Ф., Прокофьев А.Б. Место кларитромицина в современных схемах эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*. *Медицинский совет*. 2023;17(8):68–76. <https://doi.org/10.21518/ms2023-128>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of clarithromycin in modern *Helicobacter pylori* eradication therapy regimens

Svetlana Yu. Serebrova^{1,2}✉, svetasurebrova@mail.ru, Elena N. Kareva^{2,3}, Daria O. Kurguzova², Elena Yu. Demchenkova^{1,2}, Natalia N. Eremenko^{1,2}, Irina A. Mazerkina¹, Ludmila M. Krasnykh¹, Galina F. Vasilenko¹, Alexey B. Prokofiev^{1,2}

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Bldg. 7, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Helicobacter pylori infection can serve as one of indications to clarithromycin prescription. *H. pylori* eradication is performed commonly as a treatment for diseases caused by this pathogen and conditions with an increased risk of complications (precancerous changes of the gastric mucosa, unspecified iron deficiency anemia, idiopathic thrombocytopenic purpura, long-term NSAIDs use, anti-platelet drugs use etc). A number of *H. pylori* functional characteristics determines specific requirements for eradication schemes: high sensitivity of the pathogen, the ability of antibacterial drugs to penetrate and accumulate in gastric tissue and mucus, a stimulation of microorganism's reproduction and protection of acid-resistant drugs by reducing gastric acid production as well. If the latter is provided by the use of proton pump inhibitors, then clarithromycin fully provides the other issues above. In Russia, standard triple therapy is used as the first-line treatment of *H. pylori* infection due to current clarithromycin resistance less than 15%. The article gives detailed reasoning and factual evidence of commitment to the first-line therapy under the increasing prevalence of the most recent antibiotic resistance (local resistance to levofloxacin has reached 20%), the high

potential for multi-drug resistant *H. pylori* strains appearing, low ensuring medical facilities with relevant resistance test-systems, a role of generic drugs (clarithromycin and proton pump inhibitors) with compromised pharmaceutical characteristics in creation and erroneous interpretation of a pseudoresistance to clarithromycin.

Keywords: triple therapy, *H. pylori*, resistance, clarithromycin, proton pump inhibitors, comparative dissolution kinetics test, generic drugs

For citation: Serebrova S.Yu., Kareva E.N., Kurguzova D.O., Demchenkova E.Yu., Eremenko N.N., Mazerkina I.A., Krasnykh L.M., Vasilenko G.F., Prokofiev A.B. The role of clarithromycin in modern *Helicobacter pylori* eradication therapy regimens. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(8):68–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-128>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Кларитромицин – 14-членный полусинтетический макролидный антибиотик, который совместно с активным метаболитом 14-(R)-гидроксикларитромицином обладает бактериостатической активностью в отношении ряда грамположительных (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*), грамотрицательных и некоторых других (*Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Helicobacter pylori* и др.) микроорганизмов¹.

Кларитромицин в значительной степени подвергается пресистемному метаболизму с участием CYP3A4, в результате чего образуется единственный активный метаболит – 14-(R)-гидроксикларитромицин, ответственный за выраженный постантибиотический эффект макролида, и 6 неактивных производных. Концентрации кларитромицина и 14-(R)-гидроксикларитромицина в тканях организма и слизи могут в десятки раз превышать плазменные. Минимальная подавляющая (или ингибирующая) концентрация, при которой останавливается рост 90% изолятов *H. pylori* (МПК90 или МИК90), составляет 0,03 мг/мл для кларитромицина и 0,06 мг/мл – для 14-(R)-гидроксикларитромицина [1, 2].

Механизм действия кларитромицина заключается в торможении синтеза белка путем связывания с II и V доменами 23S рРНК 50S-субъединицы рибосомы, что приводит к структурным изменениям и диссоциации пептидил-тРНК от рибосомы, торможению реакций транслокации и транспептидации и, соответственно, к остановке формирования полипептидной цепи [3]. Кларитромицин является синтетическим производным 6-О-метиловым эфиром эритромицина и в отличие от исходного соединения обладает большей стабильностью в кислой среде желудка [2].

Одним из показаний к применению кларитромицина является инфекции *H. pylori*². Целью настоящей статьи не является повторение широко известных сведений по биологии данного возбудителя, отметим лишь, что

в 1994 г. Международное агентство по изучению рака Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) квалифицировало *H. pylori* как «канцероген для человека» (группа 1) [4]. При этом рак желудка в нашей стране по состоянию на начало 2019 г. занимал 5-е место в структуре онкологической заболеваемости и 2-е место в структуре смертности от новообразований [5].

На сегодняшний день эрадикационная терапия инфекции *H. pylori* рассматривается как основная тактика, позволяющая предотвращать развитие эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, а также предраковых состояний (атрофический гастрит, кишечная метаплазия). Эрадикация *H. pylori* рекомендована пациентам с отягощенным семейным анамнезом по раку желудка, пациентам, длительно принимающим нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты или низкие дозы аспирина, а также пациентам с неуточненной железодефицитной анемией или с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, т. е. наличие активной хеликобактерной инфекции повышает риски осложнений со стороны ЖКТ у таких пациентов [5, 6].

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И РЕЗИСТЕНТНОСТЬ *H. PYLORI* К КОМПОНЕНТАМ ЭРАДИКАЦИОННЫХ СХЕМ

Для понимания механизмов действия лекарственных препаратов – компонентов эрадикационных схем и их синергизма следует рассмотреть особенности среды обитания и способы защиты *H. pylori*. Бактерия является «нейтралофилом» (“neutralophile”), активно размножающимся в среде диапазоном pH 6–8 и вынужденным выживать при pH 4–6, используя механизмы кислотной акклиматизации, связанные с функционированием ферментов уреазы и α -карбоновой ангидразы [7]. *H. pylori* для репликации нужен контакт с эпителиоцитами желудка, от которых он получает питательные вещества, но при повышении концентрации протонов бактерия с помощью хемотаксиса погружается в слой слизи на расстояние до 25 мкм от поверхности эпителия и не имеет контакта с клетками хозяина [7, 8]. Уреаза, которая при проникновении через мембрану *H. pylori* протонов начинает катализировать гидролиз мочевины, присутствующий в желудке человека, до аммиака и CO₂, способствует повышению pH микроокружения бактерии в толще слизи [5]. При этом

¹ BIA-XIN® Filmtab® (clarithromycin tablets, USP), BIA-XIN® XL Filmtab® (clarithromycin extended-release tablets), BIA-XIN® Granules (clarithromycin for oral suspension, USP). Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/050662s044s050,50698s026s030,050775s015s019tbl.pdf.

² Листок-вкладыш – информация для пациента. Кладид® 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f399fc83-3f44-436f-bf51-1e1958205ec2.

спиралевидная форма микроорганизма и подвижные жгутики облегчают его проникновение сквозь слизь, удерживающую газообразный аммиак, что обеспечивает защиту, облегчает колонизацию слизистой оболочки желудка и персистенцию инфекции [9].

Таким образом, *H. pylori* лучше размножается и, следовательно, становится более чувствительным к действию антибактериальных препаратов при более высоких значениях pH. Поэтому для эффективной эрадикации необходимо назначение антисекреторных препаратов.

Стандартная тройная терапия, состоящая из ингибитора протонной помпы, амоксициллина, кларитромицина или метронидазола, была разработана в 1990 гг. в качестве эрадикационной терапии первой линии. В последние годы предложены также и альтернативные комбинированные схемы, включая квадротерапию с висмутом, квадротерапию без висмута (также называемую сопутствующей терапией), последовательную терапию, гибридную терапию, тройную терапию на основе фторхинолонов и т. д. Применение различных вариантов эрадикации объясняется разными уровнями резистентности к антибиотикам в разных регионах мира, поэтому оптимальный способ борьбы с инфекцией *H. pylori* зависит от локации проведения эрадикации. Появление рекомендаций по применению новых антибиотиков при известных инфекциях всегда является чрезвычайным событием, т. к. стимулирует риск возникновения полирезистентных штаммов возбудителя. При инфекции, вызванной *H. pylori*, следует прибегать к назначению тройной терапии, пока уровень резистентности к кларитромицину или двойной резистентности к кларитромицину и метронидазолу в стране/регионе не превысит рекомендованных маркерных значений (>15%); при этом следует исключать не связанные с резистентностью факторы, снижающие эффективность указанной схемы.

Резистентность *H. pylori* к кларитромицину определяют в основном по наличию трех точечных мутаций в домене V гена 23S рибосомальной РНК 50S-субъединицы: A2143G, A2142G и A2142C. Причем установлено, что у большинства штаммов *H. pylori* эти мутации обычно обнаруживаются в обеих копиях гена; тем не менее гетерозиготного фенотипа достаточно, чтобы придать промежуточную устойчивость к кларитромицину. Было найдено также множество других вариантов точечных мутаций, определяющих высокий (A2115G, G2141A, A2144T и T2289C), низкий (C2694A и T2717C) уровень резистентности к кларитромицину или значимость которых еще не установлена (T2117C, T2182C, T2289C, G224A, C2245T и C2611A и мн. др.) [3, 10, 11]. Значимым фактором резистентности к данному макролиду называют также семейство RND-эффлюксных бактериальных насосов, не имеющих специфичности к кларитромицину, а выводящих множество лекарственных препаратов [3, 12].

Кроме того, сравнительный протеомный анализ выявил возможное участие белков внешней мембраны в резистентности к кларитромицину. Устойчивые штаммы *H. pylori* по сравнению с чувствительными продемонстрировали повышенную регуляцию субъединицы уреазы В

и EF-Tu (термонестабильный фактор элонгации) и пониженную регуляцию HofC (эффлюксный насос) и OMP31 [3]. Хотя эффективность эрадикационной терапии не всегда зависит только от параметров резистентности.

ПСЕВДОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ *H. PYLORI* К КЛАРИТРОМИЦИНУ

Анализ эффективности или неэффективности эрадикационной терапии должен проводиться с учетом не только факта возможной резистентности *H. pylori* к тому или иному ее антибактериальному компоненту, но и с учетом комплаентности, с оценкой чувствительности, специфичности применяемых методов диагностики, а также помня, увы, о возможности недостаточного фармакодинамического эффекта некоторых лекарственных препаратов, в основном воспроизведенных.

Обычно эффективность или ее отсутствие к эрадикационной терапии определяется на основании результатов различных фенотипических методов диагностики. Основанные на культивировании возбудителя на твердых и жидких средах методы, с одной стороны, являются сравнительно доступными, с другой стороны, требующими инвазивных манипуляций (тканей, полученных при эндоскопии с биопсией), затрудненных в связи с культуральными и транспортными особенностями бактериальной культуры, необходимостью быстрого посева и длительным инкубационным периодом [13]. Согласно современным клиническим рекомендациям, релевантными для выявления рассматриваемой инфекции и контроля эрадикации являются методы определения антигена *H. pylori* в фекалиях или его газообразного метаболита – углекислого газа, меченного ^{13}C , в выдыхаемом воздухе. В последнем случае при проведении стабильно-изотопного ^{13}C -уреазного дыхательного теста больному *per os* вводится мочевины, содержащая соответствующий изотоп углерода, который включается в состав CO_2 при ее гидролизе уреазой. На практике для первичной диагностики инфекции *H. pylori* часто используется «быстрый уреазный тест» – метод выявления аммиака в образцах слизистой оболочки, полученных при биопсии [14, 15]. В Российской Федерации имеется также практика широкого использования «замещающего» аммиачного дыхательного теста, основанного на выявлении не $^{13}\text{CO}_2$, а аммиака. Данный тест обладает более низкой чувствительностью и очень низкой специфичностью [16, 17]. Использовались ли или используются ли методы, основанные на определении наличия аммиака в тканях или в выдыхаемом воздухе, для контроля эрадикации неизвестно. Но аммиак в выдыхаемом воздухе, например, может появляться вследствие его выведения легкими в избыточных количествах при состояниях, сопровождающихся гипераммониемией (наследственные гипераммониемии, печеночно-клеточная недостаточность, кровотечения из желудочно-кишечного тракта, сердечная недостаточность, легочное сердце, лейкозы, состояния после шунтирующих операций, декомпенсированный сахарный диабет, тяжелый тиреотоксикоз, синдром Рейе и др.) [18, 19]. Поэтому вклад перечисленных состояний

в гипердиагностику инфекции *H. pylori* с применением указанных методов до и/или после эрадикации оценке не подлежит, хотя вполне вероятен. Непосредственное выявление мутаций, ассоциированных с резистентностью *H. pylori* к тому или иному антибиотику, обычно проводится с помощью различных вариантов ПЦР-диагностики.

В свое время нас интересовала обеспеченность медицинских организаций оборудованием, позволяющим проводить рекомендованные для диагностики инфекции *H. pylori* тесты. Потерпев неудачу с опросами коллег, мы проанализировали открытую информацию о государственных закупках на официальном сайте единой информационной системы (ЕИС) в сфере закупок по 44-ФЗ и 223-ФЗ³ за 2017 г. на предмет закупок товаров (оборудования и расходных материалов), работ и услуг, необходимых и достаточных для первичной диагностики и контроля эрадикации *H. pylori*. Для анализа были также изучены за 2017 г. статистические материалы Министерства здравоохранения Российской Федерации⁴, тарифные соглашения в системе обязательного медицинского страхования субъектов Российской Федерации (СРФ) (выборочно), реестр медицинских услуг в системе обязательного медицинского страхования г. Москвы⁵. Данные ЕИС по количеству медицинских организаций (больничных учреждений) различных СРФ в составе федеральных округов РФ, закупавших в 2017 г. товары, работы и услуги, достаточные для первичной идентификации инфекции *H. pylori* или достаточные как для диагностики инфекции, так и для контроля эрадикации, представлены в таблице [20].

Распределение по федеральным округам Российской Федерации обобщенных данных за 2017 г. о закупках больничными учреждениями товаров (расходных материалов, оборудования), работ и услуг для первичной диагностики инфекции *H. pylori* и контроля эрадикации представлено на рис. 1.

В ЕИС отсутствуют данные о закупках товаров, работ и услуг, необходимых для контроля эрадикации, в 11 из 18 (61,1%) субъектов в составе Центрального федерального округа, в 8 из 11 (72,7%) субъектов в составе Северо-Западного федерального округа, в 7 из 8 (87,5%) субъектов в составе Южного федерального округа, в 6 из 7 (85,7%) субъектов в составе Северо-Кавказского федерального округа, в 5 из 14 (35,7%) субъектов в составе Приволжского федерального округа, в 3 из 6 (50,0%) субъектов в составе Уральского федерального округа, в 9 из 12 (75,0%) субъектов в составе Сибирского федерального округа, в 5 из 9 (55,6%) субъектов в составе Дальневосточного федерального округа. У 41 больничного учреждения из 790 (5,2%), закупавшего товары, работы и услуги для диагностики инфекции *H. pylori*, закупки были ориентированы на метод аммиачного уреазного дыхательного теста (УДТ), а аналогичные закупки для ¹³C-УДТ произведены 3 (0,4%) больничными учреждениями, при том что международными и российскими клиническими рекомендациями одобрен именно последний вариант УДТ.

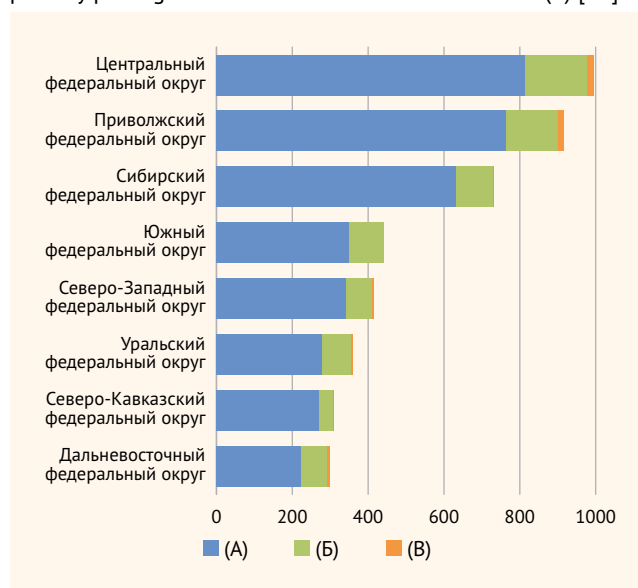
● **Таблица.** Количество (в %) больничных учреждений, закупавших в 2017 г. товары, работы и услуги для идентификации инфекции *H. pylori* и контроля эрадикации [20]

● **Table.** % Number of hospitals that procured goods, works and services in 2017 for the *H. pylori* detection and eradication control [20]

Федеральный округ	Диапазон (min–max) количеств (в %) больничных учреждений в субъектах федеральных округов, закупавших	
	средства, достаточные для первичной диагностики инфекции <i>H. pylori</i>	средства, достаточные для первичной диагностики инфекции <i>H. pylori</i> и контроля эрадикации
ЦФО	2,6–71,4%	0–7,5%
СЗФО	0–50,0%	0–3,6%
ЮФО	0–34,0%	0–0,8%
СКФО	2,0–25,6%	0–1,3%
ПФО	2,6–40,0%	0–4,2%
УФО	3,7–50%	0–15%
СФО	0–41,2%	0–1,4%
ДВФО	13,7–37,5%	0–9,1%

● **Рисунок 1.** Количество (абс.) больничных учреждений в федеральных округах Российской Федерации, данные о закупках которых на официальном сайте ЕИС за 2017 г. (товары, работы и услуги) для диагностики инфекции *H. pylori* отсутствуют (А); достаточны только для первичной идентификации возбудителя (В); необходимы и достаточны для первичной идентификации возбудителя и для контроля эрадикации (С) [20]

● **Figure 1.** The number of hospitals (abs.) in the federal districts of the Russian Federation, which data on procurement of goods, works and services related to *H. pylori* infection detection posted on the official unified information system website in 2017 are not available (A); are only sufficient for primary pathogen detection (B); are necessary and sufficient for the primary pathogen detection and eradication control (C) [20]



³ <https://zakupki.gov.ru>.

⁴ <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskoe-materialy>.

⁵ <https://www.ffoms.ru/system-oms/territorial-funds>.

С учетом имеющихся у нас данных о закупках амбулаторно-поликлинических учреждений, оказалось, что товары, работы и услуги, пригодные только для первичной диагностики инфекции *H. pylori*, в 2017 г. закупили 188 (14,8%) учреждений, а применимые для первичной диагностики и контроля эрадикации закупили 14 (1,1%) учреждений. У 18 амбулаторно-поликлинических учреждений из 202 (8,9%), закупавших товары, работы и услуги для диагностики инфекции *H. pylori*, закупки были ориентированы на метод аммиачного УДТ, а аналогичные закупки для ¹³С-УДТ произведены 1 (0,5%) учреждением подобного типа [20]. Таким образом, очевиден дефицит диагностических инструментов для выявления *H. pylori* и контроля эффективности эрадикации. В этих условиях невозможно говорить о преимуществах, недостатках той или иной антибактериальной схемы, об эффективности какого-либо антибактериального препарата и о резистентности к нему *H. pylori*. Тем более что данные мета-анализа опубликованных работ за 2011–2020 гг. показали, что в Российской Федерации резистентность *H. pylori* к кларитромицину оказалась меньшей, чем к метронидазолу, левофлоксацину, и встречалась менее чем у 15% пациентов, получавших эрадикационную терапию, что говорит о возможности приоритизации схемы терапии на основе кларитромицина в качестве первой линии. Резистентность *H. pylori* к кларитромицину составила 10,39% (95%-ный доверительный интервал – ДИ 7,103–14,219), к метронидазолу – 33,95% (95% ДИ 15,329–55,639), к амоксициллину – 1,35% (95% ДИ 0,281–3,202), к левофлоксацину – 20,0% (95% ДИ 12,637–28,574), к тетрациклину – 0,98% (95% ДИ 0,353–2,163). Двойная резистентность к кларитромицину и метронидазолу зарегистрирована в 2,37% случаев (95% ДИ 1,136–4,345) [5].

Ненадлежащее качество антибактериальных препаратов при лечении любой инфекции, в т. ч. *H. pylori*, в научной дискуссии не нуждается. Большую настороженность должна вызывать также низкая фармакодинамическая активность антисекреторного компонента эрадикационных схем, в качестве которого используются различные ИПП, которые должны обеспечивать повышение внутрижелудочного pH > 4 большую часть времени суток. pH 4 – пограничное значение кислотности среды для множества релевантных химических, физиологических и микробиологических процессов. В клинических исследованиях общепринятым суррогатным маркером при сравнительной оценке ингибиторов протонной помпы является «средняя доля (в %) времени удержания внутрижелудочного pH > 4» [21, 22]. Этот же параметр является маркером эффективности эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*. Так, показано, что на фоне применения единственного антибиотика амоксициллина по 750 мг 2 раза в сутки и омепразола по 20 мг 2 раза в сутки успешная эрадикация ассоциировалась с наличием периодов повышения внутрижелудочного pH > 4 продолжительностью более 84,2% суточного времени, а также с наличием более 156-минутных периодов с pH > 6. Также установлено, что при тройной терапии эрадикация достигается, если средняя доля времени

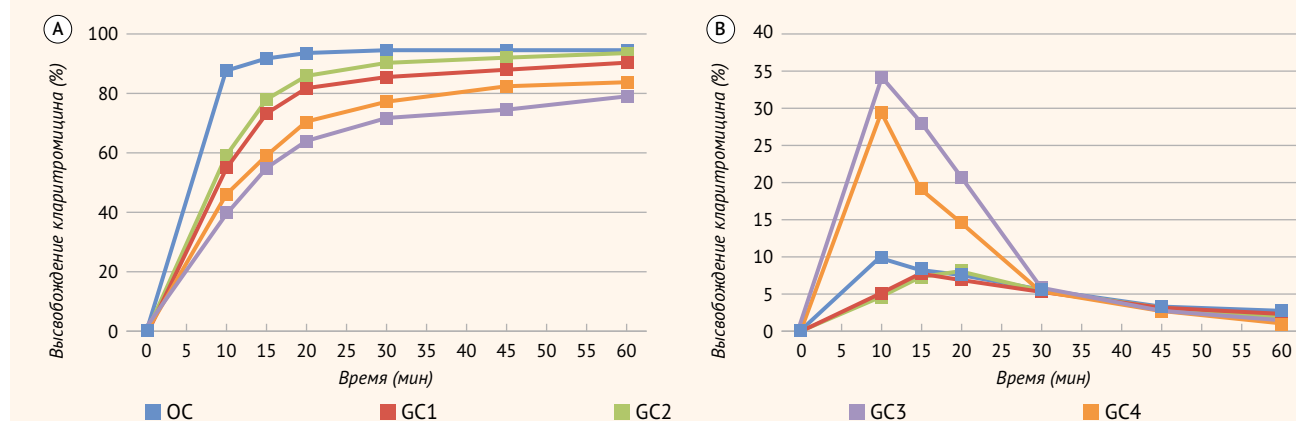
с внутрижелудочным pH < 4 составляет менее 10% за сутки [22]. При снижении pH < 4 муцин претерпевает золь-гель-переход, превращаясь из вязкоупругого раствора в гель за счет образования гидрофобных перекрестных связей между макромолекулами муцина [23, 24]. pH 4 – самое низкое значение pH, при котором при отсутствии мочевины выживает *H. pylori*, а его подвижность утрачивается в течение 2 мин [7, 25, 26].

Известно, что ИПП – кислотонеустойчивые соединения в средах, близких по pH внутрижелудочной среде, где они могут образовывать как активные метаболиты (циклические сульфенамиды и сульфеновая кислота), так и прочие соединения – димеры, сульфиты и т. д., не обладающие фармакодинамическими эффектами ИПП. Для образования активных метаболитов, что требует последовательного протонирования в начале пиридинового, а затем бензимидазольного колец, оптимальным является постепенное снижение pH от среднекислых к сильнокислым значениям, что в просвете желудка маловероятно. Даже если в желудке образуются активные метаболиты, их свойством является быстрое образование дисульфидных мостиков с остатками цистеина белков, ими обладающих, и такое связывание исключает продвижение по ЖКТ активированных ИПП и, соответственно, их абсорбцию [27–29]. Поэтому для обеспечения всасывания ИПП их лекарственные формы защищают кишечнорастворимыми полимерными оболочками. Ранее в исследованиях было показано сомнительное качество кишечнорастворимых оболочек ряда воспроизведенных (дженериков) ИПП, не защищающих препараты от воздействия фармакологической кислотосупрессии (повышения среднесуточных значений внутрижелудочного pH ≥ 4 при курсовом использовании ИПП, что обеспечивает выполнение правила Бэлла), а также от действия патологического дуоденогастрального рефлюкса, характеризующегося высокоамплитудными колебаниями внутрижелудочного pH, на высоте которых (при pH ≥ 7) кислотонеустойчивые ИПП могут высвободиться из оболочек с последующей деградацией при падении pH до сильнокислых значений [30–33].

Применение скомпрометированных по качеству кишечнорастворимых оболочек ИПП совместно с кларитромицином может быть неадекватным с точки зрения возможности развития антибактериального эффекта последнего, т. к. он является кислотонеустойчивым препаратом, образующим в кислой среде декладинозил кларитромицина и кларитромицина 9,12-гемикеталь [34]. Поэтому достижение значимых концентраций кларитромицина в просвете желудка и высокий уровень абсорбции требуют не только декларируемой, но и надежной фармакологической кислотосупрессии, которая может быть достигнута только через несколько дней применения ИПП в двойных суточных дозах [21, 35]. Нами продемонстрирована кинетика растворения кларитромицина в средах, соответствующих по значениям pH в желудке, при адекватной фармакологической кислотосупрессии (pH 4,0) и при отсутствующем фармакодинамическом эффекте ИПП (pH 1,2) (рис. 2).

● **Рисунок 2.** Усредненные профили кинетики растворения оригинального кларитромицина Кладид®, таблеток, покрытых пленочной оболочкой, 500 мг (OC) и четырех воспроизведенных препаратов кларитромицина (дженериков), таблеток, покрытых пленочной оболочкой, 500 мг (GC1, GC2, GC3, GC4) при pH 4,0 $\pm$ 0,05 (A) и pH 1,2 $\pm$ 0,05 (B) [34]

● **Figure 2.** Averaged dissolution kinetic profiles of the original clarithromycin drug Klacid® 500 mg, film-coated tablets (OC) and four generic clarithromycin drug(s) 500 mg, film-coated tablets (GC1, GC2, GC3, GC4) at pH 4,0 $\pm$ 0.05 (A) and pH 1.2 $\pm$ 0.05 (B) [34]



При растворении таблеток в среде с pH 4,00 $\pm$ 0,05 кларитромицин высвобождался из оригинального препарата и дженериков (GC1, GC2, GC3, GC4) с разной скоростью (рис. 2A). Максимальное высвобождение кларитромицина было зафиксировано через 60 мин. В условиях эксперимента профили растворения дженериков (GC1, GC2, GC3, GC4) не были эквивалентны профилю оригинального препарата. Фактор схожести для пар оригинал-GC1, оригинал-GC2, оригинал-GC3, оригинал-GC4 составлял 41,3; 44,8; 26,6 и 30,2 соответственно (референтный интервал 50–100). Этот эксперимент демонстрирует существенные различия кинетики высвобождения кларитромицина из таблеток в среде растворения, имитирующей желудочную среду, при адекватной (pH 4,00 $\pm$ 0,05) кислотосупрессии с помощью ИПП.

При растворении таблеток в среде с pH 1,20 $\pm$ 0,05 кларитромицин высвобождается из оригинального препарата, и дженериков (GC1, GC2, GC3, GC4) с разной скоростью (рис. 2B). Максимальное высвобождение кларитромицина регистрировали через 10–20 мин. Затем количество кларитромицина быстро уменьшилось. Очевидно, это было связано с его деградацией в кислой среде. В этом эксперименте показано резкое снижение количества кларитромицина, высвобождаемого при pH 1,20 $\pm$ 0,05, что имитирует содержимое желудка при отсутствии или неадекватной кислотосупрессии, по сравнению с измеренным количеством этого макролида при pH 4,00 $\pm$ 0,05, моделирующим желудочный сок при адекватной кислотосупрессии. Таким образом, быстрая деградация действующего вещества из таблеток кларитромицина в связи с неадекватной кислотосупрессией при использовании ИПП ненадлежащего качества будет негативно влиять на эффективность антихеликобактерной активности.

Критически низкие концентрации кларитромицина в среде растворения, моделирующей среду желудка при применении некачественных ИПП, обусловлены образованием в кислой среде неактивных соединений кларитромицина [34]. Наши данные свидетельствуют, что

в случае доказанной неэффективности тройной терапии причиной таковой может быть не резистентность *H. pylori*, а применение скомпрометированного по качеству кишечнорастворимой оболочки ИПП. При этом в условиях адекватного подавления кислотопродукции оригинальный препарат Кладид® демонстрирует более высокие концентрации в среде растворения, что, соответственно, должно обеспечивать таковые и в системном кровотоке, и в тканях [31, 33]. Наши данные косвенно подтверждаются исследованиями, в которых продемонстрировано повышение концентраций в крови, тканях и слизи желудка кларитромицина и 14-(R)-гидроксикларитромицина на фоне приема омепразола [1].

Учитывая отсутствие исчерпывающего перечня генетических и протеомных детектируемых признаков резистентности штаммов *H. pylori*, низкую обеспеченность оборудованием по определению чувствительности хеликобактера медицинских организаций, четких рекомендаций по определению уровней устойчивости резистентных штаммов, возможную гетерорезистентность возбудителя (присутствие резистентных и чувствительных *H. pylori* на разных участках слизистой оболочки желудка, а иногда и в пределах одного биоптата), недостаточную чувствительность и специфичность фенотипических методов диагностики инфекции, а также отсутствие дискуссии как таковой относительно резистентности *H. pylori* к другим антибиотикам, в т. ч. демонстрирующим более высокую резистентность на территории РФ, избегать применения тройной терапии инфекции *H. pylori* нерационально, особенно на фоне имеющихся сведений о высоком уровне его чувствительности к кларитромицину [3, 5, 36]. При этом следует учитывать, что оригинальный препарат кларитромицина Кладид® демонстрирует фармацевтические преимущества перед зарегистрированными в стране воспроизведенными препаратами.

Некоторые дженерики ингибиторов протонной помпы не способны обеспечить адекватное кислотоподавление для реализации полного противомикробного потенциала

кларитромицина. Таким образом, эффективность эрадикационной терапии может быть снижена, что, в свою очередь, способно привести к ложным выводам о резистентности хеликобактера к кларитромицину.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На данный момент рутинное определение чувствительности *H. pylori* к антибиотикам методами, указанными в международных рекомендациях, невозможно, поэтому при выборе схемы эрадикации следует использовать эмпирический подход.

По-прежнему стандартная тройная схема является первой линией эрадикационной терапии, т. к. уровень резистентности к кларитромицину в России не превышает пороговое значение в 15%.

Эффективные способы максимизировать результативность эрадикационной терапии:

- использование 14-дневных курсов терапии;
- усиление стандартной тройной терапии препаратами висмута;
- использование оригинальных препаратов.

По данным исследований, использование дженериков в схемах эрадикации может существенно снизить ее эффективность, подвергая пациента дополнительным рискам, провоцировать рост резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам, усложняя терапию для будущих поколений пациентов.

В отличие от дженерических препаратов, оригинальный препарат кларитромицина Кладид® обеспечивает стабильное высвобождение действующего вещества, что способствует обеспечению эффективности эрадикации хеликобактерной инфекции.



Поступила / Received 15.03.2023

Поступила после рецензирования / Revised 31.03.2023

Принята в печать / Accepted 04.04.2023

Список литературы / References

1. Gustavson L.E., Kaiser J.F., Edmonds A.L., Locke C.S., DeBartolo M.L., Schneek D.W. Effect of omeprazole on concentrations of clarithromycin in plasma and gastric tissue at steady state. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39(9):2078–2083. <https://doi.org/10.1128/AAC.39.9.2078>.
2. Zuckerman J.M., Qamar F., Bono B.R. Macrolides, ketolides, and glycolylcyclines: azithromycin, clarithromycin, telithromycin, tigecycline. *Infect Dis Clin North Am.* 2009;23(4):997–1026. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2009.06.013>.
3. Marques A.T., Vitor J.M.B., Santos A., Oleastro M., Vale F.F. Trends in *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin: from phenotypic to genomic approaches. *Microb Genom.* 2020;6(3):e000344. <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000344>.
4. Colquhoun A., Arnold M., Ferlay J., Goodman K.J., Forman D., Soerjomataram I. Global patterns of cardia and non-cardia gastric cancer incidence in 2012. *Gut.* 2015;64(12):1881–1888. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-30891>.
5. Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Резистентность *Helicobacter pylori* в Российской Федерации: метаанализ исследований за последние 10 лет. *Терапевтический архив.* 2020;(11):24–30. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.11.000795>.
Andreev D.N., Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A. *Helicobacter pylori* resistance in the Russian Federation: a meta-analysis of studies over the past 10 years. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2020;(11):24–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.11.000795>.
6. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Atherton J., Axon A.T., Bazzoli F. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut.* 2012;61(5):646–664. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302084>.
7. Sachs G., Scott D.R., Wen Y. Gastric infection by *Helicobacter pylori*. *Curr Gastroenterol Rep.* 2011;13(6):540–546. <https://doi.org/10.1007/s11894-011-0226-4>.
8. Huang J.Y., Goers Sweeney E., Guillemin K., Amieva M.R. Multiple Acid Sensors Control *Helicobacter pylori* Colonization of the Stomach. *PLoS Pathog.* 2017;13(1):e1006118. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006118>.
9. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 1994;61:1–241. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7715068>.
10. Mégraud F. *H. pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut.* 2004;53(9):1374–1384. <https://doi.org/10.1136/gut.2003.022111>.
11. Cha B., Bang B.W., Shin J.B., Ko E.J., Ko W., Kwon K.S. et al. Bismuth containing quadruple therapy versus tailored therapy as first-line treatments for *Helicobacter pylori* infection in a high clarithromycin resistance area. *Scand J Gastroenterol.* 2021;56(9):1017–1022. <https://doi.org/10.1080/00365521.2021.1948606>.
12. Vianna J.S., Ramis I.B., Ramos D.F., Von Groll A., Silva P.E. Drug resistance in *Helicobacter pylori*. *Arg Gastroenterol.* 2016;53(4):215–223. <https://doi.org/10.1590/S0004-28032016000400002>.
13. Luo X.F., Jiao J.H., Zhang W.Y., Pu H.M., Qu B.J., Yang B.Y. et al. Establishment of a nested-ASP-PCR method to determine the clarithromycin resistance of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol.* 2016;22(25):5822–5830. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i25.5822>.
14. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A.T. et al. European *Helicobacter* and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 2017;66(1):6–30. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312288>.
15. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шентулин А.А., Трухманов А.С., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2018;(1):55–70. Режим доступа: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/218>.
Ivashkin V.T., Mayev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Baranskaya Y.K. et al. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2018;(1):55–70. (In Russ.) <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/218>.
16. Плавник Р.Г. 13C-уреазный дыхательный тест на *Helicobacter pylori* (клинические и организационные аспекты). М.: Медпрактика-М; 2017. 36 с. Режим доступа: <https://isocarb.ru/static/manual-3f6122c4d23937a13a668761687f6354.pdf>.
Plavnik R.G. *13C-urease respiratory test for Helicobacter pylori (clinical and organizational aspects)*. Moscow: Medpraktika-M; 2017. 36 p. (In Russ.) Available at: <https://isocarb.ru/static/manual-3f6122c4d23937a13a668761687f6354.pdf>.
17. Маев И.В., Самсонов А.А., Айвазова Р.А., Рапопорт С.И., Гречушников В.Б., Афонин Б.В., Сакович Л.В. Диагностическая значимость дыхательных тестов в диагностике инфекции *Helicobacter pylori*. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2013;(1):57–64. Режим доступа: <https://ssmj.ru/2013/1/57>.
Mayev I.V., Samsonov A.A., Ayvazova R.A., Rapoport S.I., Grechushnikov V.B., Afonin B.V., Sakovich L.V. Respiratory tests in diagnostics of *Helicobacter pylori* infection. *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2013;(1):57–64. (In Russ.) Available at: <https://ssmj.ru/2013/1/57>.
18. Ильченко Л.Ю., Никитин И.Г. Гипергаммониемия у пациентов на доцирротической стадии: клиническая реальность? *Архив внутренней медицины.* 2018;(3):186–193. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-3-186-193>.
Ilchenko L.Yu., Nikitin I.G. Hyperammonium in patients with precirrhosis stage: clinical reality? *Russian Archive of Internal Medicine.* 2018;(3):186–193. (In Russ.) <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-3-186-193>.
19. Бинги В.Н., Степанов Е.В., Чучалин А.Г., Милыев В.А., Москаленко К.Л., Шулагин Ю.А., Янгужарова Л.Р. Высокочувствительный анализ NO, NH₃ и CH₄ в выдыхаемом воздухе с помощью перестраиваемых диодных лазеров. *Труды института общей физики им. А.М. Прохорова.* 2005;61:189–210.
Bingi V.N., Stepanov E.V., Chuchalin A.G., Milyaev V.A., Moskalenko K.L., Shulagin Yu.A., Yanguzarova L.R. Highly sensitive analysis of NO, NH₃ and CH₄ in exhaled air using tunable diode lasers. *Trudy Instituta Obshchey Fiziki im. A.M. Prokhorova.* 2005;61:189–210. (In Russ.)
20. Сереброва С.Ю., Прокофьев А.Б., Дроздов В.Н., Лазарева Н.Б., Кургузова Д.О., Журавлева М.В. и др. Организационные риски современной антихеликобактерной терапии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2019;(6):29–36. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-166-6-29-36>.
Serebrova S.Yu., Prokofiev A.B., Drozdov V.N., Lazareva N.B., Kurguzova D.O., Zhuravleva M.V. et al. The organizational risks of modern anti-helicobacter pylori therapy. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019;(6):29–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-166-6-29-36>.

21. Kirchheiner J., Glatt S., Fuhr U., Klotz U., Meineke I., Seufferlein T., Brockmüller J. Relative potency of proton-pump inhibitors-comparison of effects on intragastric pH. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65(1):19–31. <https://doi.org/10.1007/s00228-008-0576-5>.
22. Sugimoto M., Furuta T. Efficacy of tailored *Helicobacter pylori* eradication therapy based on antibiotic susceptibility and CYP2C19 genotype. *World J Gastroenterol.* 2014;20(21):6400–6311. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i21.6400>.
23. Celli J.P., Turner B.S., Afdhal N.H., Ewoldt R.H., McKinley G.H., Bansil R., Erramilli S. Rheology of gastric mucin exhibits a pH-dependent sol-gel transition. *Biomacromolecules.* 2007;8(5):1580–1586. <https://doi.org/10.1021/bm0609691>.
24. Cao X., Bansil R., Bhaskar K.R., Turner B.S., LaMont J.T., Niu N., Afdhal N.H. pH-dependent conformational change of gastric mucin leads to sol-gel transition. *Biophys J.* 1999;76(3):1250–1258. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(99\)77288-7](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(99)77288-7).
25. McGowan C.C., Cover T.L., Blaser M.J. *Helicobacter pylori* and gastric acid: biological and therapeutic implications. *Gastroenterology.* 1996;110(3):926–938. <https://doi.org/10.1053/gast.1996.v110.pm8608904>.
26. Schreiber S., Bücker R., Groll C., Azevedo-Vethacke M., Garten D., Scheid P. et al. Rapid loss of motility of *Helicobacter pylori* in the gastric lumen in vivo. *Infect Immun.* 2005;73(3):1584–1589. <https://doi.org/10.1128/IAI.73.3.1584-1589.2005>.
27. Roche V.F. The chemically elegant proton pump inhibitors. *Am J Pharm Educ.* 2006;70(5):101. <https://doi.org/10.5688/aj7005101>.
28. Gupta H.P., Saini K., Dhingra P., Pandey R. Study of Acid Catalyzed Reactions of Proton Pump Inhibitors at D.M.E. *Port Electrochim Acta.* 2008;26(5):433–448.
29. Seshadri R.K., Raghavaraju T.V., Chakravarthy I.E. A Single Gradient Stability-Indicating Reversed-Phase LC Method for the Estimation of Impurities in Omeprazole and Domperidone Capsules. *Sci Pharm.* 2013;81(2):437–458. <https://doi.org/10.3797/sciparm.1209-12>.
30. Bell N.J., Burget D., Howden C.W., Wilkinson J., Hunt R.H. Appropriate acid suppression for the management of gastro-oesophageal reflux disease. *Digestion.* 1992;51:59–67. <https://doi.org/10.1159/000200917>.
31. Сереброва С.Ю., Прокофьев А.Б., Красных Л.М., Василенко Г.Ф., Смолячук Е.А., Карева Е.Н. и др. Дискуссионные проблемы оценки качества воспроизведенных препаратов эзомепразола. *Химико-фармацевтический журнал.* 2019;1(1):3–7. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2019-53-1-3-7>.
32. Serebrova S.Yu., Prokofiev A.B., Krasnykh L.M., Vasilenko G.F., Smolyarchuk E.A., Kareva E.N. et al. Controversial problems of assessing the quality of generic esomeprazole preparations. *Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2019;1(1):3–7. (In Russ.) <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2019-53-1-3-7>.
33. El-Sayed A., Boraie N.A., Ismail F.A., El-Khordagui L.K., Khalil S.A. Assessment of the pharmaceutical quality of omeprazole capsule brands marketed in Egypt. *East Mediterr Health J.* 2007;13(6):1427–1437. <https://doi.org/10.26719/2007.13.6.1427>.
34. Serebrova S., Kurguzova D., Krasnykh L., Vasilenko G., Drozdov V., Lazareva N. et al. Potential factors of *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin. *Drug Metab Pers Ther.* 2022;37(4):383–391. <https://doi.org/10.1515/dmpt-2021-0193>.
35. Manani R.O., Abuga K.O., Chepkwony H.K. Pharmaceutical Equivalence of Clarithromycin Oral Dosage Forms Marketed in Nairobi County, Kenya. *Sci Pharm.* 2017;85(2):20. <https://doi.org/10.3390/sciparm85020020>.
36. Geus W.P., Mathôt R.A., Mulder P.G., Lamers C.B. Pharmacodynamics and kinetics of omeprazole MUPS 20 mg and pantoprazole 40 mg during repeated oral administration in *Helicobacter pylori*-negative subjects. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14(8):1057–1064. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2000.00806.x>.
37. Kocsmár É., Kocsmár I., Buzás G.M., Szirtes I., Wacha J., Takáts A. et al. *Helicobacter pylori* heteroresistance to clarithromycin in adults – New data by in situ detection and improved concept. *Helicobacter.* 2020;25(1):e12670. <https://doi.org/10.1111/hel.12670>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.Ю. Сереброва, А.Б. Прокофьев

Концепция и дизайн исследования – С.Ю. Сереброва, Е.Н. Карева

Написание текста – С.Ю. Сереброва, Д.О. Кургузова, Н.Н. Еременко

Сбор и обработка материала – С.Ю. Сереброва, Е.Ю. Демченкова, Д.О. Кургузова, Л.М. Красных, Г.Ф. Василенко

Обзор литературы – И.А. Мазеркина, Е.Ю. Демченкова

Перевод на английский язык – Д.О. Кургузова

Анализ материала – Е.Н. Карева

Статистическая обработка – Л.М. Красных, Г.Ф. Василенко

Редактирование – Е.Н. Карева

Утверждение окончательного варианта статьи – С.Ю. Сереброва, Е.Н. Карева, А.Б. Прокофьев

Contribution of authors:

Concept of the article – Svetlana Yu. Serebrova, Alexey B. Prokofiev

Study concept and design – Svetlana Yu. Serebrova, Elena N. Kareva

Text development – Svetlana Yu. Serebrova, Daria O. Kurguzova, Natalia N. Eremenko

Collection and processing of material – Svetlana Yu. Serebrova, Elena Yu. Demchenkova, Daria O. Kurguzova, Ludmila M. Krasnykh, Galina F. Vasilenko

Literature review – Irina A. Mazerkina, Elena Yu. Demchenkova

Translation into English – Daria O. Kurguzova

Material analysis – Elena N. Kareva

Statistical processing – Ludmila M. Krasnykh, Galina F. Vasilenko

Editing – Elena N. Kareva

Approval of the final version of the article – Svetlana Yu. Serebrova, Elena N. Kareva, Alexey B. Prokofiev

Информация об авторах:

Сереброва Светлана Юрьевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник научного отдела клинической фармакологии, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-7163-7119>; svetaserebrova@mail.ru

Карева Елена Николаевна, д.м.н., профессор кафедры фармакологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; профессор кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии имени академика П.В. Сергеева, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Москва, Россия, ул. Островитянова, д. 1, стр. 7; <https://orcid.org/0000-0002-9441-3468>; elenakareva@mail.ru

Кургузова Дарья Олеговна, ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-1759-5592>; d.kurguzova@mail.ru

Демченкова Елена Юрьевна, к.фарм.н., ведущий аналитик научного отдела клинической фармакологии, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-1972-4386>; demchenkova@expmed.ru

Еременко Наталья Николаевна, к.м.н., главный эксперт управления №1 по эффективности и безопасности лекарственных средств Центра экспертизы и контроля лекарственных средств, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-2385-7114>; eremenko@expmed.ru

Мазеркина Ирина Анатольевна, к.м.н., ведущий аналитик Управления экспертизы безопасности лекарственных средств, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-3733-6822>; mazerkina@expmed.ru

Красных Людмила Михайловна, к.б.н., сотрудник научного отдела клинической фармакологии, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-3650-6014>; krasnyh@expmed.ru

Василенко Галина Федоровна, к.м.н., ведущий аналитик научного отдела клинической фармакологии, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-7940-1664>; vaselek1945@list.ru

Прокофьев Алексей Борисович, д.м.н., начальник научного отдела клинической фармакологии, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-7024-5546>; prokofiev@expmed.ru

Information about the authors:

Svetlana Yu. Serebrova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Scientific Department of Clinical Pharmacology, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7163-7119>; svetaserebrova@mail.ru

Elena N. Kareva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pharmacology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Professor of the Department of Molecular Pharmacology and Radiobiology named after Academician P.V. Sergeev, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Bldg. 7, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9441-3468>; elenakareva@mail.ru

Daria O. Kurguzova, Assistant of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1759-5592>; d.kurguzova@mail.ru

Elena Yu. Demchenkova, Cand. Sci. (Pharm.), Leading Analyst of the Scientific Department of Clinical Pharmacology, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; Assistant of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1972-4386>; demchenkova@expmed.ru

Natalia N. Eremenko, Cand. Sci. (Med.), Chief Expert of the Department No. 1 on the Effectiveness and Safety of Medicines, Centre for Medicinal Products Evaluation and Control, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2385-7114>; eremenko@expmed.ru

Irina A. Mazerkina, Cand. Sci. (Med.), Leading Analyst of the Office of Drug Safety Expertise, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3733-6822>; mazerkina@expmed.ru

Ludmila M. Krasnykh, Cand. Sci. (Biol.), Member of the Scientific Department of Clinical Pharmacology, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3650-6014>; krasnyh@expmed.ru

Galina F. Vasilenko, Cand. Sci. (Med.), Leading Analyst of the Scientific Department of Clinical Pharmacology, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7940-1664>; vaselek1945@list.ru

Alexey B. Prokofiev, Dr. Sci. (Med.), Head of the Scientific Department of Clinical Pharmacology, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7024-5546>; prokofiev@expmed.ru