



Вестник

ВОЛГОГРАДСКОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО
МЕДИЦИНСКОГО
УНИВЕРСИТЕТА

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Главный редактор –

В.И. Петров, академик РАМН

Зам. главного редактора –

М.Е. Стаценко, профессор

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

А.Р. Бабаева, профессор

А.Г. Бебуришвили, профессор

А.А. Воробьев, профессор

С.В. Дмитриенко, профессор

В.В. Жура, доцент

М.Ю. Капитонова, профессор
(научный редактор)

С.В. Клаучек, профессор

Н.И. Латышевская, профессор

В.Б. Мандриков, профессор

И.А. Петрова, профессор

В.И. Сабанов, профессор

Л.В. Ткаченко, профессор

С.В. Туркина (ответственный
секретарь)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.Б. Зборовский, академик РАМН
(Волгоград)

Л.И. Кательницкая, профессор
(Ростов-на-Дону)

Н.Н. Седова, профессор
(Волгоград)

А.А. Спасов, чл.-корр. РАМН
(Волгоград)

В.П. Туманов, профессор
(Москва)

А.К. Косоуров, профессор
(Санкт-Петербург)

Г.П. Котельников, академик РАМН
(Самара)

П.В. Глыбочко, чл.-корр. РАМН
(Саратов)

В.А. Батурин, профессор
(Ставрополь)

2 (26)

**АПРЕЛЬ–
ИЮНЬ
2008**



VOX
AUDITA LATET,
LITTERA SCRIPTA
MANET

ИЗДАТЕЛЬСТВО
ВОЛГМУ

ISSN 1994-9480



9 771994 948340 >

СОЦИОЛОГИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**В. Л. Аджиенко***Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии ВолГМУ*

Для повышения эффективности клинических исследований (КИ) лекарственных средств (ЛС) и набора пациентов в КИ необходимо изучение социологических аспектов КИ. Прикладные задачи социологии КИ ЛС лежат в плоскости социологических исследований взаимоотношений испытуемого, исследователя, спонсора и системы здравоохранения, на основе которых возможна разработка моделей институционализации и инструментов общественного контроля проведения КИ ЛС в целях обеспечения защиты прав участников КИ ЛС.

Ключевые слова: клинические исследования, социология медицины.

SOCIOLOGY OF DRUG CLINICAL TRIALS**V. L. Adzhiyenko**

To increase effectiveness of drug clinical trials and trial participation, there is a need for research of sociological aspects of the trial. The definition of sociology of clinical trials as a new concept of sociology of medicine has become pressing in connection with formation of social institution of clinical trials. Sociological research of relationship of the participant, researcher, sponsor and healthcare system, development of institutionalization models and public control tools of clinical trials in order to assure the protection of participant's rights are applied to problems of sociology of clinical trials.

Key words: clinical trials, sociology of medicine.

Потребность в клинических исследованиях (КИ) лекарственных средств (ЛС) растет [35], соответственно, увеличивается спрос на испытуемых [28]. Для проведения 1 КИ в среднем необходимо около 3 тыс. пациентов [12]. При наблюдающемся за рубежом падении общественного доверия к фармацевтической индустрии и исследовательскому сообществу, обусловленном предвзятым освещением в СМИ неудач КИ в сочетании с ростом стоимости рецептурных ЛС, набор пациентов в КИ становится более сложной задачей [54]. Лишь один из четырех опрошенных доверяет информации о безопасности КИ для испытуемых [22], а также, что участники КИ получают честную и полную информацию и с ними не обращаются как с «морскими свинками» [40]. Большинство пациентов считает, что участники КИ рискуют своим здоровьем [57].

Имели возможность когда-либо участвовать в КИ не более 16 % пациентов [58], их отношение к КИ заметно отличается от настроения общественности — 90 % испытуемых оценивают полученную в ходе КИ медицинскую помощь, как отличную, и 84 % приняли бы участие в другом КИ, если бы представилась такая возможность [59].

Социальный контекст ситуации, в которой находится современная медицина, быстро меняется [6]. Социально-экономический статус пациента может быть помехой участию в КИ, например: отсутствие постоянного места жительства и транспортных возможностей, языковой барьер [10]. Отношение пациентов к КИ значительно варьируется под различными социокультурными влияниями [10]. Публикуется довольно мало информации о результатах КИ с участием представителей этнических меньшинств [42], что отражает слабое

представительство этих социальных групп в КИ [27], причинами которого врачи-исследователи (не всегда на основе надежных доказательств [41]) считают нежелание пациентов участвовать в КИ [14]. В то же время, это может объясняться другими факторами, в частности, тем, что их реже приглашают к участию в КИ [51] из-за дополнительных усилий при скрининге и получении информированного согласия (ИС) пациента на участие в КИ [32].

Большинство испытуемых хотело бы участвовать в КИ даже в случае утраты способности к ИС, позволив своей семье принять решение за них [56]. Пациенты наиболее расположены к участию в КИ, если видят непосредственные выгоды для себя и своей семьи [60], одним из мотивов является получение вознаграждения [21]. Испытуемые заинтересованы в повышении контроля КИ со своей стороны, включая постановку целей, дизайн КИ, этическую экспертизу, анализ и использование результатов [19].

Пациенты, дающие ИС, склонны переоценивать пользу, которую они получают от экспериментального лечения [29], эти завышенные ожидания ассоциированы с относительно высоким качеством жизни пациента, оптимизмом, наличием религиозных убеждений [55], выявлена положительная корреляция завышенных ожиданий от экспериментального лечения с уверенностью в эффективности стандартного лечения.

По мнению медиков, большинство пациентов желает знать результаты КИ, в котором они принимали участие [34]. Чем ниже социальный статус пациента, тем меньше его приверженность к длительной терапии [15]. Важную роль играет доверие пациента врачу [23],

являющееся наиболее распространенной причиной участия пациентов в КИ [25].

Только 16 % российских пациентов участвовали бы в КИ, если бы им представилась такая возможность [4] в связи с возможностью наблюдения и лечения у хорошего специалиста, пониманием того, что практическая медицина пока не располагает эффективными ЛС для лечения их заболевания, получением бесплатных ЛС [3]. Узнали о КИ от лечащих врачей стационаров — врачей-исследователей или работников учреждений, являющихся базами исследовательских центров (ИЦ), 77 % пациентов, остальные — от родственников или знакомых [4]. Врачи поликлиник, СМИ и интернет не являются источниками информации о КИ для российских пациентов. Были уверены в том, что участие в КИ принесет им пользу 94 % пациентов, причем 81 % пациентов предполагали, что они получают лучший из существующих вариантов лечения и более полное обследование, чем в поликлинике по месту жительства.

Отмечаемое за рубежом падение общественного доверия к КИ способствует изменению законодательства, регулирующего КИ [31]. В свою очередь, региональные особенности регулирования КИ могут быть причиной территориальных различий результатов КИ [36]. Расширяющаяся глобализация разработки, изучения, производства, продажи и потребления ЛС ведет к усилению международной гармонизации требований к безопасности, эффективности и качеству ЛС, а также форм проверки соответствия этим требованиям [2]. К числу 10 важнейших этических вызовов, стоящих перед современным здравоохранением, отнесены этические проблемы КИ [9]. Становится социально необходимой систематически организованная деятельность, направленная на прогнозирование возникающих угроз, связанных с внедрением новых медицинских технологий [6]. Растет потребность в эффективно действующих этических комитетах (ЭК).

Формирование отрасли КИ предопределено стремительным развитием рынка услуг контрактных исследовательских организаций (Contract Research Organization — CRO) [39], уже к 2003 г. доля проводимых ими КИ выросла до $\frac{2}{3}$ [43]. С ростом вклада частного сектора в финансирование КИ происходит укрепление связей академического сообщества и фармацевтической индустрии [8], имеющее как положительные, так и отрицательные стороны, в частности, растет число проектов, ориентированных исключительно на коммерческие цели [52]. Достоверно установлена связь конъюнктурных интересов и позитивных выводов публикаций по результатам спонсируемых КИ [24]. Российские публикации, посвященные КИ, зачастую отличаются невысоким качеством, в связи с чем редко учитываются при проведении систематических обзоров [1]. Спонсируемые КИ и деятельность исследовательских ЭК окружены необоснованной секретностью [17]. Фармацевтические компании ограничены в доступе к данным, полученным в независимых КИ [30]. Существенная

часть проводимых КИ ЛС не учтена ни в одном реестре КИ [26]. Независимые КИ также подвержены предвзятости при публикации результатов [13], неудовлетворительные результаты некоторых независимых КИ могут быть объяснены недостаточной приверженностью врачей-исследователей требованиям протокола КИ [33].

Для повышения эффективности набора пациентов в КИ критически важна организационная инфраструктура [45], ключевую роль в которой играет межличностное взаимодействие в лечебно-профилактическом учреждении (ЛПУ). Наиболее значимыми в объяснении недостаточного вовлечения пациентов в КИ признаются факторы, связанные с деятельностью врачей [44]. Большинство врачей не проходило тренинга по КИ или GCP, не имеет опыта КИ, испытывает коммуникативные проблемы при общении с пациентами [16], соответственно, не может адекватно информировать своих пациентов о возможностях, предоставляемых КИ [20]. Возможна ситуация, когда пациент удовлетворен предоставленной информацией, однако понимает ее не полностью [37]. В результате может возникать ряд заблуждений относительно содержания КИ, например, пациенты могут ошибочно полагать, что в рандомизированных КИ врач по своему выбору может назначать участникам КИ наилучшее лечение [46].

Определены независимые предикторы положительного отношения врачей к участию в КИ: наличие выделенного для КИ рабочего времени, опыта включения пациентов в КИ и научных работ, опубликованных в течение последнего года [11], а также основные причины участия врачей в КИ [38]: простой протокол КИ, использование интернет-технологий для заполнения документации, легкость вовлечения пациентов в КИ, хорошо организованная поддержка исследователей при проведении КИ. Барьеры на пути участия врачей в КИ включают конфликт интересов между ролями лечащего врача и врача-исследователя, недостаточное вознаграждение [48], временные и финансовые ограничения [54], потерю самостоятельности [50], трудности соблюдения протокола КИ и дискомфорт при рандомизации пациентов [49], предпочтение определенного лечения [7], сложности соблюдения этических требований и получения ИС, заботу о благополучии пациента и сохранении с ним доверительных отношений [47].

В процессе развития практики КИ ЛС медико-социальные системы здравоохранения развиваются и агрегируются с другими социальными системами в комплекс более высокого организационного порядка и формируют социальный институт КИ ЛС. Субъектами социального института КИ ЛС являются:

1. Участники КИ.

1.1. Организации: ИЦ (ЛПУ, клиники университетов и научных организаций); сети ИЦ (Site Management Organization, SMO — организация, обеспечивающая проведение КИ в нескольких ИЦ с выполнением функций по обучению персонала и администрированию);

CRO; исследовательские подразделения производителей ЛС; другие организации.

1.2. Специалисты: врачи-исследователи; мониторы КИ; организаторы здравоохранения; лечащие врачи; клинические фармакологи; врачи лабораторной и функциональной диагностики; медицинские сестры; другие специалисты.

1.3. Испытуемые: здоровые добровольцы; пациенты.

2. Спонсоры КИ: фармацевтические производители; биотехнологические исследовательские организации; государственные организации и фонды; некоммерческие организации и фонды; др. организации.

3. Регулирующие и надзорные организации: органы управления здравоохранением различных уровней; ЭК; государственные надзорные органы; общественные организации, защищающие права испытуемых; страховые организации и фонды; другие организации.

4. Выигрывающие стороны при получении результатов КИ: общество; государство; потребители результатов КИ.

Становится актуальным выделение социологии КИ ЛС в качестве нового направления социологии медицины. Взаимодействие индивида и медико-социальных групп, закономерности развития медико-социальных организаций и социальных институтов в обществе, связанные с применением ЛС, могут быть определены как фармако-социологические закономерности. Таким образом, предметом исследования социологии КИ ЛС является изучение фармако-социологических закономерностей при организации и проведении КИ ЛС.

Цель социологии КИ ЛС — повышение фармако-социологического эффекта КИ ЛС, включающее гармонизацию интересов субъектов социального института КИ ЛС. Актуальной задачей является разработка категориального аппарата социологии КИ ЛС, включая дифференциацию по объему и содержанию понятий «пациент» и «испытуемый», «врач» и «исследователь», экспликацию факторов реализации испытуемым и исследователем своих социальных ролей. Прикладные задачи социологии КИ ЛС лежат в плоскости социологических исследований взаимоотношений испытуемого, исследователя, спонсора и системы здравоохранения, на основе которых возможна разработка моделей институционализации и инструментов общественного контроля проведения КИ ЛС в целях обеспечения защиты прав участников КИ ЛС и повышения эффективности использования ресурсов при создании новых ЛС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бащинский С. Е. // Международ. журн. мед. практики. — 2005. — № 1. — С. 32—36.
2. Береговых В. В., Мешковский А. П., Пятигорская Н. В. и др. // Клинические исследования лекарственных средств в России. — 2004. — № 3—4. — С. 2—8.
3. Малышева Е. А., Гурyleва М. Э., Белоусов Ю. Б. // Ремедиум. — 2006. — № 6. — С. 10—14.
4. Мелихов О. Г. // Ремедиум. — 2007. — № 10. — С. 10—13.
5. Петров В. И., Седова Н. Н. Практическая биоэтика: этические комитеты в России. — М.: Триумф, 2002. — 192 с.
6. Юдин Б. Г., Степанова Г. Б. // Социология медицины — реформе здравоохранения: матер. I Всерос. научно-практич. конф. — Волгоград, 2004. — С. 11—13.
7. Benson A. B., Pregler J. P., Bean J. A., et al. // J. Clin. Oncol. — 1991. — № 9. — P. 2067—2075.
8. Blumenthal D. // N. Engl. J. Med. — 2004. — № 352. — P. 1885—1890.
9. Breslin J. M., MacRae S. K., Bell J., et al. // BMC Med Ethics. — 2005 — № 6. — P. 5.
10. Brugge D., Kole A., Lu W., et al. // J. Immigr Health. — 2005. — № 7. — P. 93—101.
11. Caldwell P. H. Y., Craig J. C., Butow P. N. // MJA. — 2005. — № 182. — P. 59—65.
12. Caulin C. // Rev-Prat. — 2002. — № 52 (5). — P. 486—490.
13. Chan A. W., Krleza-Jeric K., Schmid I., et al. // CMAJ. — 2004. № 171 (7). — P. 735—740.
14. Corbie-Smith G., Thomas S. B., Williams M. V., et al. // O Gen Intern Med. — 1999. — № 14. — P. 537—546.
15. Escobar I., Campo M., Martin J., et al. // Ann Pharmacother. — 2003. — Vol. 37, № 6. — P. 775—781.
16. Fallowfield L., Saul J., Gilligan B. // Cancer. Nurs. — 2001. — № 24. — P. 185—191.
17. Ferris L. E. // CMAJ. — 2002. — № 166 (10). — P. 1279—1280.
18. Gascon J., Sanchez-Ortuno M., Llor B., et al. // Ann Pharmacother. — 2004. — № 11. — P. 1794—1799.
19. Green L. W., Mercer S. L. // Am. J. Public Health. — 2001. — № 91. — P. 1926—1929.
20. Jenkins V., Fallowfield L., Solis-Trapala I., et al. // BMJ. — 2005. — № 330. — P. 400—405.
21. Kalfoglou A. L., Boenning D. A. // J. Investig. Med. — 2000. № 48. — P. 393—394.
22. Kelch R. // N. Engl. J. Med. — 2002. — № 346 (4). — P. 285—287.
23. Kerse N., Buetow S., Mainous A., et al. // Ann Family Med. — 2004. — № 2. — P. 455—461.
24. Kjaergard L. L., Als-Nielsen B. // BMJ. — 2002. — № 325 (7358). — P. 249.
25. Mainous III A. G., Smith D. W., Geesey M. E., et al. // Ann Fam Med. — 2006. — № 4. — P. 247—252.
26. Manheimer E., Anderson D. // BMJ. — 2002. — № 325 (7363). — P. 528—531.
27. Mason S., Hussain-Gambles M., Leese B., et al. // BMJ. — 2003. — № 326. — P. 1244—1245.
28. McNeil J. J., Nelson M. R., Tonkin A. M. // Med. J. Aust. — 2003. — № 179 (10). — P. 519—520.
29. Meropol N. J., Weinfurt K. P., Burnett C. B., et al. // J. Clin. Oncol. — 2003. — № 21 (13). — P. 2589—2596.
30. Meyer M. A. // Arch. Neurol. — 2002. — № 59 (10). — P. 1664.
31. Neubauer A. // Wien. Med. Wochenschr. — 2002. — № 152 (9—10). — P. 246—248.
32. Nguyen T. T., Somkin C. P., Ma Y. // Cancer. — 2005. Vol. 15, № 104 (12 Suppl). — P. 3006—3014.

33. Oba K., Morita S., Rahman M., et al. // *Trials*. — 2006. — P. 26—32.
34. Partridge A. H., Hackett N., Blood E., et al. // *J. Natl. Cancer. Inst.* — 2004. — № 96 (8). — P. 629—632.
35. Peachey J. // *Drug-Saf.* — 2002. — 25 (6). — P. 399—405.
36. Pinkerton C. R., Ablett S., Boos J., et al. // *Eur. J. Cancer.* — 2002. — № 38 (8). — P. 1051—1058.
37. Pope J. E., Tingey D. P., Arnold J. M., et al. // *J. Rheumatol.* — 2003. — № 30. — P. 815—824.
38. Rahman M., Morita S., Fukui T., et al. // *Tohoku. J. Exp. Med.* — 2004. — № 203 (2). — P. 105—109.
39. Rettig R. A. // *Health affairs.* — 2000. — Vol. 19, № 2. — P. 129—145.
40. Shalo S. // *Pharmaceutical Executive.* — 2002. <http://www.pharmexec.com/pharmexec/content/>.
41. Sheikh A. // *PLoS Med.* — 2006. — № 3 (2). — P. 166—167.
42. Sheikh A., Netuveli G., Kai J., et al. // *BMJ.* — 2004. — № 329. — P. 87—88.
43. Shuchman M. // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 357, № 14. — P. 1365—1368.
44. Siminoff L. A., Zhang A., Colabianchi N., et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2000. — № 18. — P. 1203—1211.
45. Somkin C. P., Altschuler A., Ackerson L., et al. // *Am. J. Manag. Care.* — 2005. — № 11 (7). — P. 413—421.
46. Stead M., Eadie D., Gordon D., et al. // *J. Med. Ethics.* — 2005. — № 31. — P. 664—669.
47. Swanson G. M., Ward A. J. // *J. Natl. Cancer. Inst.* — 1995. — № 87. — P. 1747—1759.
48. Taylor K. M. // *Soc. Sci. Med.* — 1992. — № 35. — P. 217—224.
49. Taylor K. M., Feldstein M. L., Skeel R. T., et al. // *J. Clin. Oncol.* — 1994. — № 12. — P. 1796—1805.
50. Taylor K. M., Shapiro M., Soskolne C. L., et al. // *Cancer.* — 1987. — № 60. — P. 1415—1422.
51. Townsley C. A., Chan K. K., Pond G. R., et al. // *BMC Cancer.* — 2006. — № 6 (1). — P. 34—42.
52. Tyers M., Brown E., Andrews D. W., et al. // *Science.* — 2005. — № 308. — P. 1867.
53. Viability of cancer clinical research: patient accrual, coverage, and reimbursement. American Medical Association Council on Scientific Affairs. // *J. Natl. Cancer. Inst.* — 1991 — № 83. — P. 254—259.
54. Wechsler J. // *Applied Clinical Trials.* — 2007. <http://actmagazine.findpharma.com/appliedclinicaltrials>.
55. Weinfurt K. P., Castell L. D., Li Y., et al. // *Cancer.* — 2003. — № 98 (1). — P. 166—175.
56. Wendler D., Martinez R. A., Fairclough D., et al. // *Am. J. Psychiatry.* — 2002. — № 159 (4). — P. 585—591.
57. Wong N. // Harris Interactive. — 2002. <http://www.harrisinteractive.com/news/printerfriend/>.
58. Wong N. // Harris Interactive. — 2003. <http://www.harrisinteractive.com/news/printerfriend/>.
59. Wong N., Gullo K. // Harris Interactive. — 2005. <http://www.harrisinteractive.com/news/printerfriend/>.
60. Wright J. R., Whelan T. J., Schiff S., et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2004. — № 22 (21). — P. 4312—4318.

<i>Каменева Е. А., Захарьина О. А., Бабаева А. Р.</i> СЫВОРОТОЧНЫЕ ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНЫ И АНТИТЕЛА К НИМ КАК МАРКЕРЫ СОСУДИСТЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ	50	<i>Kameneva E. A., Zaharina O. A., Babaeva A. R.</i> SERUM GLYCOSAMINOGLYCANS AND ANTIBODIES TO THEM AS DIAGNOSTIC MARKERS OF VASCULAR COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS	50
<i>Рогова Н. В.</i> ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИЯ ЭНДОРФИНЕРГИЧЕСКИХ СТРУКТУР МОЗГА (ТЭС-ТЕРАПИЯ) — НОВЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ	53	<i>Rogova N. V.</i> TRANSCRANIAL ELECTRICAL STIMULATION OF THE BRAIN ENDORPHYNERGIC STRUCTURES (TES-THERAPY) IS A NEW METHOD FOR TREATING PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS	53
<i>Кропачев А. Ю., Смирнов А. В., Почепцов А. Я., Соснин Д. А.</i> УЛЬТРАСТРУКТУРА ЭПИТЕЛИОЦИТОВ ПРОКСИМАЛЬНЫХ КАНАЛЬЦЕВ ПОЧЕК ПРИ ВАРЬИРУЮЩЕЙ (НЕПОСТОЯННОЙ) ОККЛЮЗИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ	56	<i>Kropachev A. Yu., Smirnov A. V., Pocheptsov A. Ya., Sosnin D. A.</i> ULTRASTRUCTURE OF PROXIMAL TUBULAR EPITHELIOCYTES IN UNSTABLE OCCLUSION OF URINARY TRACT	56
<i>Возный А. В.</i> ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АВТОМАТИЗИРОВАННЫХ ИНФОРМАЦИОННЫХ СИСТЕМ В СТОМАТОЛОГИИ	59	<i>Vozny A. V.</i> PERSPECTIVES OF APPLYING AUTOMATED INFORMATIONAL SYSTEMS IN STOMATOLOGY	59
<i>Хлопонин Д. П.</i> РОЛЬ СИСТЕМЫ ПОЛИАМИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ И ЛЕЧЕНИИ РЕГЕНЕРАТОРНО-ПЛАСТИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ	62	<i>Khloponin D. P.</i> ROLE OF POLYAMINES SYSTEM IN PATHOGENESIS AND TREATMENT OF REGENERATIVE AND PLASTIC HEART FAILURE	62
<i>Яковлева О. В., Чен Ци Хсианг, Дубровин Г. М., Иванов А. В.</i> ВЛИЯНИЕ ВНУТРИКОСТНОГО ВВЕДЕНИЯ ПЕРФТОРАНА НА ДИНАМИКУ ОСТЕОРЕПАРАЦИИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ВЫСОКОЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМАХ	65	<i>Yakovleva O. V., Chen Tsi Xiang, Dobrovinn G. M., Ivanov A. V.</i> INFLUENCE OF THE PERFUTORAN INTRAOSSEOUS INTRODUCTION ON DYNAMICS OF OSTEOREPARATION IN EXPERIMENTAL HIGH-ENERGY FRACTURES	65
<i>С. П. Синчихин, Э. У. Лечиева</i> ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПЕРЕД РОДАМИ ФЕРМЕНТАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ ЛИМФОЦИТОВ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН	68	<i>Sinchikhin S. P., Lechieva E. U.</i> PROGNOSTIC VALUE OF LYMPHOCYTE ENZYMATIC ACTIVITY DEFINITION IN PREGNANT WOMEN	68
<i>Рудзевич А. Ю., Шаповалова Е. М.</i> НЕПРЕРЫВНОЕ ВНУТРИСОСУДИСТОЕ СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ	71	<i>Rudzevich A. J., Shapovalova E. M.</i> CONTINUOUS INTRAVASCULAR BLOOD COAGULATION IN PREGNANT WOMEN WITH ARTERIAL HYPERTENSION	71
<i>Якушева Е. Н.</i> ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СИСТЕМЫ СТАНДАРТНЫХ ДНЕВНЫХ ДОЗ	74	<i>Yakusheva E. N.</i> POSSIBILITIES OF USING DEFINED DAILY DOSE SYSTEM	74
<i>Мозговая Е. О., Зборовская И. А.</i> КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ МЕЖДУ АКТИВНОСТЬЮ ЭНЗИМОВ ПУРИНОВОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ	77	<i>Mozgovaya E. E., Zborovskaya I. A.</i> CLINICAL AND PATHOGENETIC SIGNIFICANCE OF INVESTIGATION OF THE CORRELATIONS BETWEEN PURINE METABOLISM ENZYMES ACTIVITIES IN RHEUMATOID ARTHRITIS	77
<i>Дронова Е. П., Начинкин В. В., Лопатин Ю. М.</i> КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ	80	<i>Dronova E. P., Nachinkin V. V., Lopatin Yu. M.</i> CLINICAL AND ECONOMIC ASPECTS OF THE EFFICIENCY OF THE CORONARY BY-PASS IN PATIENTS WITH AN ACUTE CORONARY SYNDROME	80
<i>Аджиенко В. Л.</i> СОЦИОЛОГИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ	85	<i>Adzhiyenko V. L.</i> SOCIOLOGY OF DRUG CLINICAL TRIALS	85
В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ		GUIDE FOR GENERAL PRACTITIONERS	
<i>Осадчук М. М. (Самара)</i> ИЗЖОГА КАК ПРОБЛЕМА ПАЦИЕНТА В ОБЩЕЙ ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ. КЛИНИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ ПО ДИАГНОСТИКЕ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ	89	<i>Osadchuk M. M.</i> HEARTBURN AS A PROBLEM OF THE PATIENTS IN GENERAL PRACTICE. CLINICAL ALGORITHM ON DIAGNOSTICS OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	89