

# ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ КАНДИДОЗА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА С ПРИМЕНЕНИЕМ МИРАМИСТИНА



■ Г.М. Флейшер,

врач-консультант, ГУЗ «Областная стоматологическая поликлиника – Стоматологический центр», г. Липецк

**Наряду с кариесом зубов заболевания пародонта продолжают оставаться одной из основных проблем современной стоматологии. Актуальность ее объясняется широким распространением заболевания, низкой эффективностью лечения и серьезными осложнениями, приводящими к потере зубов [19].**

Известно, что грибковые инфекции занимают одну из ключевых позиций среди заболеваний слизистой оболочки полости рта по распространенности среди населения и тяжести возможных осложнений для организма пациента.

В последние годы во всем мире, и особенно в развитых странах, наблюдается значительное увеличение числа грибковых заболеваний, вызываемых дрожжеподобными грибами рода *Candida*.

Согласно последним исследованиям, кандидоз слизистой оболочки рта относится к наиболее распространенным заболеваниям, что подтверждается увеличением его распространенности среди других заболеваний слизистой оболочки рта до 63% [30].

Основываясь на данных современных литературных источников, лечение кандидоза должно быть комплексным, с повторными курсами и индивидуальным подходом. При проведении лечебных мероприятий учитывают этиологию, характер и продолжительность заболевания [16-17].

Кандидоносительство статистически определяется у 5% младенцев, у лиц же пожилого возраста этот показатель увеличивается до 60% [6]. Однако истинное проявление патогенных свойств грибов рода *Candida* зависит главным образом от состояния макроорганизма. Главную роль в развитии кандидоза играет ослабление иммунной системы. Именно состояние функциональной системы ротовой полости у каждого индивидуума с учетом его возраст-

та, гигиенических навыков и других факторов характеризует экосистему в целом. Кандидоз возникает, как правило, на фоне более или менее выраженного иммунодефицита или дисбаланса иммунной системы [14].

Развитию кандидоза могут способствовать тяжелые сопутствующие заболевания: злокачественные новообразования, ВИЧ-инфекция, туберкулез, эндокринопатии (сахарный диабет, гипотиреоз, гипопаратиреоз, гипо- и гиперфункция надпочечников). Заболевания желудочно-кишечного тракта, особенно пониженная кислотность желудочного сока и ахилия, часто обуславливают развитие кандидоза слизистой оболочки рта.

Возникновению кандидоза слизистой оболочки полости рта способствует длительное лечение кортикостероидными препаратами, цитостатиками, которые подавляют иммунную систему организма и усиливают вирулентность дрожжеподобных грибов [15].

Однако следует отметить, что используемые большинством пародонтологов антисептики при их разведении ротовой жидкостью явно снижают свою активность, а некоторые антисептики, например, хлоргексидин, оказывают побочное действие [6, 13, 23 и др.]. Что касается применяемых в настоящее время иммунотерапевтических препаратов, то иммуномодулятор левамизол обладает пирогенными свойствами [24], а имудон эффективен лишь при легких формах заболеваний пародонта [3].

Вследствие широкого применения антибиотиков за последние годы значительно увеличилось количество

больных кандидозом слизистой оболочки рта. Длительный прием антибиотиков нарушает состав резидентной микрофлоры полости рта, в результате чего формируется дисбактериоз. Происходит угнетение резидентной микрофлоры полости рта и резкий рост вирулентности условнопатогенных грибов рода *Candida*, вызывающих заболевание слизистой оболочки рта (суперинфекция, аутоинфекция). Прием антибиотиков может вызвать также дисбактериоз кишечника, следствием чего являются гипо- и авитаминозы В, В2, В6, С, РР, что в свою очередь отрицательно сказывается на функциональном состоянии слизистой оболочки рта (она становится подверженной влиянию кандидозной инфекции).

В настоящее время, с учетом всего вышеперечисленного, кандидоз рассматривается как иммунодефицитное состояние, возникшее в результате существенной разбалансировки экосистемы в целом. Такое представление о заболевании обуславливает принципиальную необходимость комплексного лечения кандидоза, в состав которого будут непременно включаться:

- мероприятия, направленные на устранение местных проявлений заболевания;
- мероприятия для системного лечения проявлений кандидоза;
- мероприятия, направленные на восстановление и нормализацию функций иммунной системы.

Целью данного исследования явилось определение эффективности комплексного лечения кандидоза слизистой оболочки полости рта с применением мирамистина.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе ГУЗ «Городская поликлиника №9» г. Липецка. В исследовании участвовали 50 человек, диагноз «кандидоз слизистой оболочки полости рта» которым ставили на основании ряда критериев – жалоб пациента, клинической картины заболевания и данных бактериологического посева материала, забранного с поверхности дорзальной части языка (см. табл. 1).

**Таблица 1.**  
**Общее количество пациентов**

Возраст	Количество пациентов		
	муж.	жен.	Всего
20-30	5	7	12
31-40	10	8	18
41-50	9	11	20
Общее число	24	26	50

Терапия кандидоза включает в себя воздействие на возбудителя, повышение резистентности организма, уменьшение аллергических и аутоаллергических реакций, восстановление обмена веществ и адекватного микробиоценоза на протяжении всего желудочно-кишечного тракта, лечение сопутствующих заболеваний, проведение общеукрепляющей терапии [17, 19, 26, 29].

По мнению Шумского А.В. (2009), системная терапия кандидоза слизистой оболочки рта назначается при определенных показаниях: хронический гиперпластический кандидоз, эрозивно-язвенная форма кандидоза, кандидоз рта на фоне сахарного диабета, иммунодефицитного состояния, при неэффективной местной терапии [32].

В схему местного лечения входит комплекс мероприятий, включающих профессиональную гигиену полости рта, санацию рта, ортопедическое лечение, коррекцию протезов и др. [7].

По данным современных литературных источников, используемые в лечении кандидоза противогрибковые средства подразделяются на полиеновые антибиотики (нистатин), азольные соединения (флуконазол), аллиламиновые средства (нафтифин и тербинафин), смешанные вещества (антисептики, щелочные полоскания и анилиновые красители) [31].

Антисептическим препаратом из группы четвертичных аммониевых соединений является Мирамистин®, который обладает широким спектром антимикробного действия, включая госпитальные штаммы, резистентные к антибиотикам.

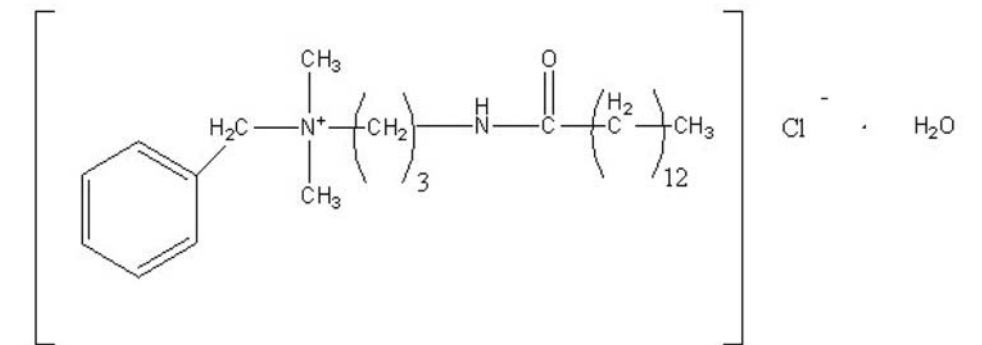


Рис. 1. Бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил] аммоний хлорид, моногидрат

Активное вещество препарата - бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммоний хлорид, моногидрат - относится к классу поверхностно-активных веществ (см. рис. 1).

Проведенные экспериментальные исследования показали, что препарат оказывает выраженное бактерицидное действие в отношении грамположительных (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae* и др.), грамотрицательных (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. и др.), аэробных и анаэробных бактерий, определяемых в виде монокультур и микробных ассоциаций, включая госпитальные штаммы с полирезистентностью к антибиотикам. Оказывает противогриб-

ковое действие на аскомицеты рода *Aspergillus* и рода *Penicillium*, дрожжевые (*Rhodotorula rubra*, *Torulopsis glabrata* и т.д.) и дрожжеподобные грибы (*Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Pityrosporum orbiculare* (*Malassezia furfur*) и т.д.), дерматофиты (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton schoenleinii*, *Trichophyton violaceum*, *Epidermophyton Kaufman-Wolf*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporium gypseum*, *Microsporium canis* и т.д.), а также надр. патогенные грибы в виде монокультур и микробных ассоциаций, включая грибковую микрофлору с резистентностью к химиотерапевтическим препаратам (см. рис. 2) [1, 9].



Рис. 2. Преобладающий механизм действия мирамистина



Рис. 3. Действие мирамистина

Кроме того, мирамистин характеризуется низкой токсичностью, отсутствием аллергизирующего и раздражающего действия. Мирамистин ускоряет репаративную активность, а также усиливает действие антибиотиков, снижая устойчивость бактерий и грибов к ним; обладает противовоспалительным действием; эффективно действует на патогенные микроорганизмы, не оказывая при этом отрицательного действия на ткани организма человека; повышает местный иммунитет — стимулирует защитные реакции в месте применения за счет активации поглотительной и переваривающей функции фагоцитов; потенцирует активность моноцитарно-макрофагальной системы (см. рис. 2) [25].

В ходе исследования мирамистин применялся для лечения кандидоза слизистой оболочки полости рта в виде бактерицидной повязки. Курс лечения кандидоза составил 21 день.

Спектр антимикробного действия мирамистина довольно широк и включает грамположительные (стрептококки, стафилококки), грамотрицательные (гонококки, эшерихии, вибрионы, спирохеты, шигеллы, сальмонеллы), а также вирусы гриппа, герпеса, грибы рода *Candida* и простейшие [9, 11, 12, 20, 33].

Изучение фармакодинамических свойств мирамистина показало, что наряду с антимикробным действием препарат стимулирует репаративные процессы и функциональную активность иммунокомпетентных клеток, оказывая иммуномодулирующее действие в патологическом очаге [18]. При комбинированном применении мирамистина с антибиотиками он замедляет развитие резистентности микрофлоры к антибиотикам [21]. Мирамистин устойчив во внешней среде. Действие мирамистина представлено на рис. 3.

Конечно, нельзя исключать и возможность общего воздействия на обменные процессы. Поэтому автор статьи рекомендует включать в комплекс терапии расшлаковку (детоксикацию) ЖКТ (полисорб, лактофильтрум, активированный уголь), лечение дисбактериоза (нормофлорин-Л и нормофлорин-Б, биовестин-лакто) [2].

**Таблица 2. Количественное определение состояния индексов индивидуальной гигиены полости рта до лечения**

Возраст	Индексы индивидуальной гигиены полости рта			
	Silness-Loe	PMA	Kotzschke	SBI
20-30	0,95	30%	II степень	4
31-40	1,5	45%	II степень	4
41-50	2,6	60%	II степень	4
Средний показатель	1,68	от 30% до 60% (средняя степень тяжести гингивита)	II степень	4

**Таблица 3. Количественное определение состояния индексов индивидуальной гигиены полости рта при лечении кандидоза в динамике**

Возраст	Индексы индивидуальной гигиены полости рта							
	Silness-Loe		PMA		Kotzschke		SBI	
	3 нед.	3 мес.	3 нед.	3 мес.	3 нед.	3 мес.	3 нед.	3 мес.
20-30	0,3	0,2	6%	5%	I степень	I степень	1	1
31-40	0,8	0,7	16%	14%	I степень	I степень	1	1
41-50	1,6	1,4	22%	20%	I степень	I степень	1	1
Средний показатель	0,9	0,77	от 6% до 22% от 5% до 30% легкая степень тяжести гингивита		I степень	I степень	1	1

**Таблица 4. Количественные данные исследования применения мирамистина в комплексе с медикаментозной терапией при лечении пациентов с диагнозом кандидоз слизистой оболочки полости рта\***

	Кол-во пациентов**	Отсутствие признаков заболевания	
		Через 3 нед.***	Через 3 мес.***
Число пациентов	50 человек	84% (43 человек)	90% (45 человек)

Примечание: \* - по данным бактериального посева на определение содержания грибов рода *Candida* на дорсальной поверхности языка во всех возрастных группах исследуемых; \*\* - до начала лечения; \*\*\* - после начала лечения.

**Таблица 5. Данные бактериологического исследования материала при применении мирамистина в комплексе с медикаментозной терапией при лечении пациентов с диагнозом кандидоз слизистой оболочки полости рта\***

	Динамика изменения количества пациентов с наличием грибов рода <i>Candida</i>		
	До начала лечения	Через 3 нед.**	Через 3 мес.**
Число пациентов	50	7	5
%	100	14	10

Примечание: \* - по данным бактериального посева на определение содержания грибов рода *Candida* и отсутствие почкующегося мицелия на дорсальной поверхности языка во всех возрастных группах исследуемых; \*\* - после начала лечения.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Оценка эффективности лечения складывалась из совокупности субъективных и объективных данных, полученных в процессе исследования. В качестве субъективных данных рассматривались наличие или отсутствие жалоб у пациента, а также оценка врачом клинической картины заболевания.

Клиническое обследование включало: опрос, осмотр пациента, инструментальное исследование с определением пародонтальных индексов с последующим проведением профессиональной гигиены полости рта «Дентилюкс» [27].

Оценка основных показателей пародонтологического статуса включала: количественное определение уровня гигиены полости рта с использованием индекса PMA, индекса Silness-Loe (Silness I., Loe H.), индекса Kotzschke (1975), индекса кровоточивости десневой борозды (SBI) (Muehleemann, Son, 1971) [28].

Оценка гигиенического состояния полости рта проводилась по количеству зубного налёта. Индекс гигиены Silness-Loe основан на определении количества мягкого зубного налёта в придесневой борозде. Папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс предназначен для оценки тяжести гингивита. Наличие воспалительных заболеваний пародонта является одним из показателей кандидоза. Индекс Kotzschke (1975) фиксирует кровоточивость по данным анамнеза. Индекс кровоточивости десневой борозды (SBI) (Muehleemann, Son, 1971) учитывает кровотечение из десневой борозды, возникающее при зондировании, а также гиперемии, припухлость и отек десны (см. табл. 2-3 и рис. 4-5).

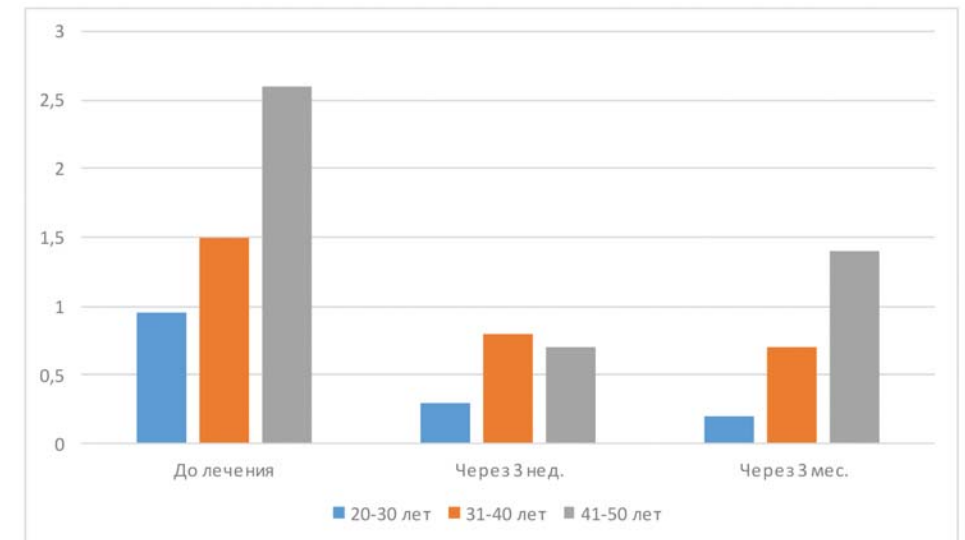


Рис. 4. Количественное определение индекса Silness-Loe

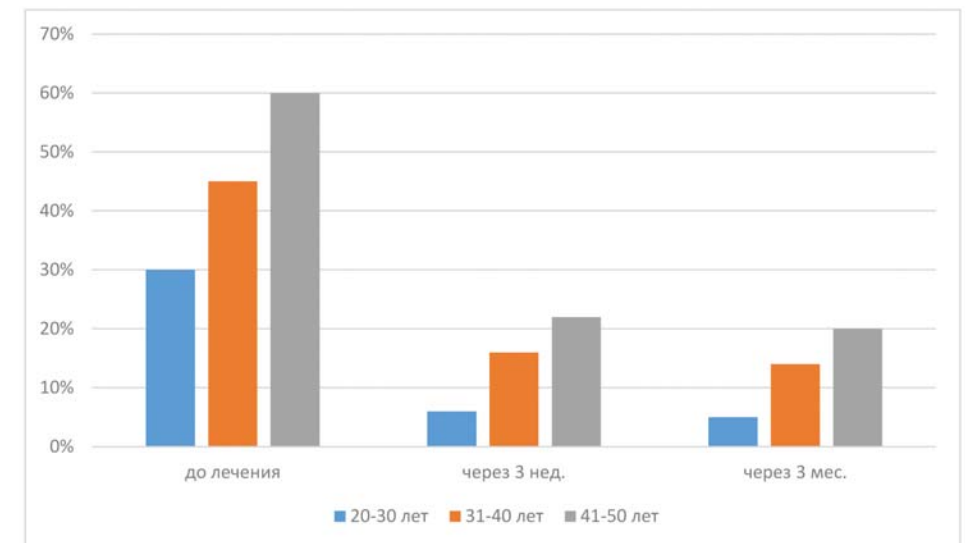


Рис. 5. Количественное определение индекса PMA

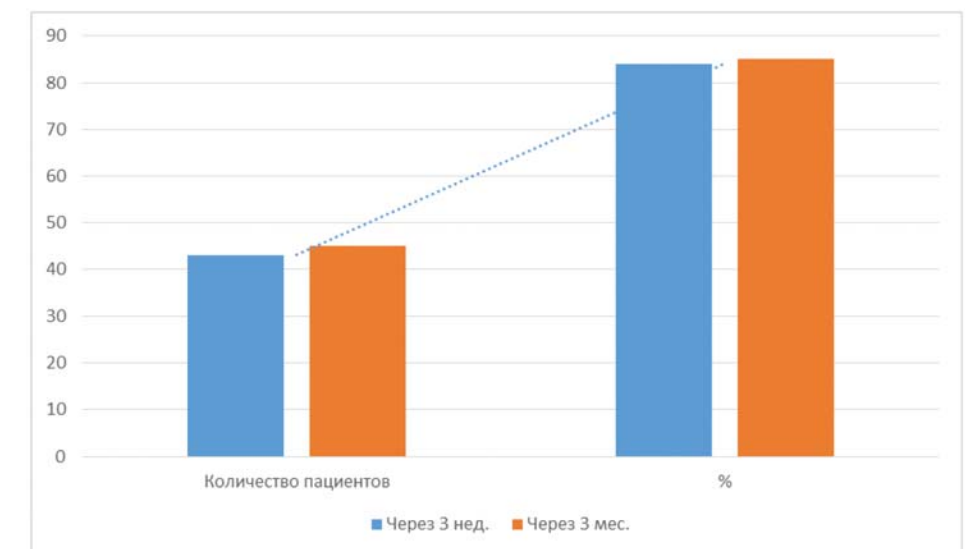


Рис. 6. Данные бактериального посева на определение содержания грибов рода *Candida* и отсутствие почкующегося мицелия на дорсальной поверхности языка во всех возрастных группах исследуемых при применении мирамистина в комплексе с медикаментозной терапией пациентов с диагнозом кандидоз слизистой оболочки полости рта

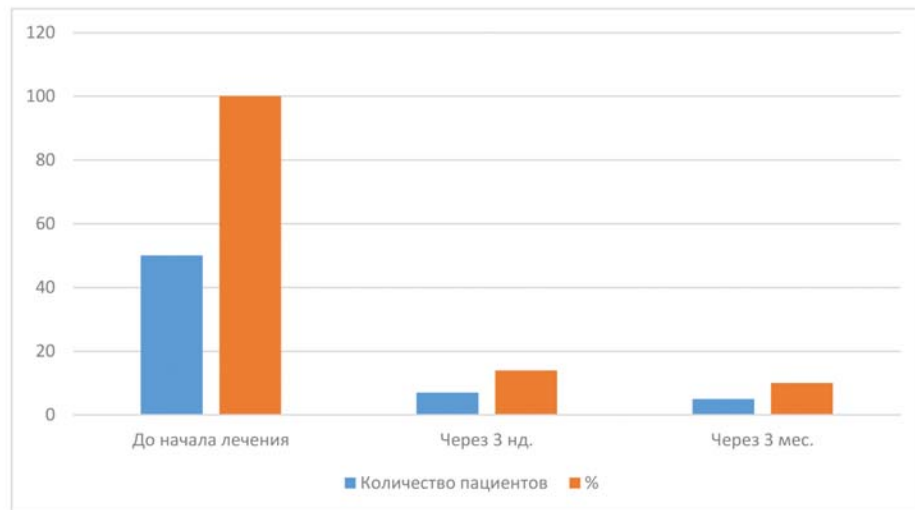


Рис. 7. Данные бактериологического исследования материала при применении мирамистина в комплексе с медикаментозной терапией пациентов с диагнозом кандидоз слизистой оболочки полости рта

Изучение динамики воспалительного процесса на фоне лечения в различных возрастных группах пациентов свидетельствует о следующем:

- кровоточивость десен при чистке зубов (индекс Koltzschke) – до начала лечения II степень, после лечения – снизилась до I степени; припухлость и отек десен отсутствовали, отмечались незначительная гиперемия десен и кровотечение из десневой борозды при зондировании (индекс SBI до начала лечения соответствовал 4, а после лечения равен 1);

снизилось количество мягкого зубного налета в придесневой борозде (индекс Silness-Loe – до начала лечения – 1,68, а в конце лечения – 0,9); индекс РМА до начала лечения находился в интервале от 30% до 60%, в конце лечения – от 6% до 22% (до начала лечения отмечалась средняя степень гингивита, а в конце лечения – легкая степень гингивита).

Следует отметить, что числовые значения вышеуказанных показателей через 3 месяца после лечения незначительно снизились.

Наиболее объективными показателями эффективности лечения пациентов всех возрастных групп с диагнозом кандидоз слизистой оболочки полости рта являются результаты, полученные при бактериологическом исследовании материала на определение содержания грибов рода *Candida* на дорсальной поверхности языка. По полученным данным, во всех исследуемых возрастных группах пациентов до начала лечения мирамистином грибы рода *Candida* были выявлены у 100% (50 человек), через 3 нед. – приближались к норме (14% – у 7 чел.), через 3 мес. – отмечены единичные проявления (10% – 5 человек). Данные, полученные через 3 нед. и 3 мес. после курса лечения, свидетельствуют о прогрессирующей динамике лечения мирамистином в комплексе с другими препаратами (см. выше) пациентов с диагнозом кандидоз слизистой оболочки полости рта во всех возрастных группах. По моему мнению, незначительное количество грибов рода *Candida* на дорсальной поверхности языка у пациентов всех возрастных групп могло быть обусловлено многими факторами, например, ремиссией заболевания, возрастными изменениями иммунитета, географией проживания, экологией местности и т.д. (см. табл. 4-5 и рис. 6-7).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Применение мирамистина в комплексе с медикаментозной терапией кандидоза полости рта в течение 3 мес. уменьшает тяжесть воспалительного процесса и образование зубного налета и обеспечивает стойкий положительный клинический эффект, что подтверждается длительной нормализацией цитологических и микробиологических показателей.**

**Данные, полученные при проведенном исследовании, ярко свидетельствуют о том, что при лечении кандидоза слизистой оболочки полости рта необходимо воздействовать не только на возбудителя инфекционного процесса, но и на все предрасполагающие факторы заболевания. Терапия, направленная на все звенья патологического процесса, позволяет повысить эффективность лечения и, кроме того, способствует достижению длительного периода ремиссии заболевания.**

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Анаэробная неклостридиальная инфекция в хирургии / Кузин М.И., Костюченко В.М., Вишневский А.А. и др. // Методические рекомендации. – М. – 1987. – 29 с.
2. Банченко Г.В. Лекарственные растения в стоматологии / Банченко Г.В., Флейшер Г.М., Быстров Н.К. // Медицинский алфавит. Стоматология. – 2007. – №3. – С. 33-34.
3. Безрукова И.В. Новые методы лечения воспалительных заболеваний пародонта / Безрукова И.В. // Новое в стоматологии. – 2001. – №4. – С. 55-57.
4. Вейсгейм Л.Д. Комплексное лечение кандидоза полости рта / Вейсгейм Л.Д., Дубачева С.М., Гаврикова Л.М. // International journal of applied and Fundamental Research. – 2014. – №2. – С. 48-51.
5. Горбачева С.В. Эффективность мирамистина и гипохлорита натрия в комплексной терапии хронического катарального гингивита : автореф. канд. мед. наук / С.В. Горбачева. – Воронеж, 2006. – С. 25.
6. Гусенов С.Г. Клинико-иммунологическая оценка эффективности комплексного лечения генерализованного пародонтита с применением мирамистина и ликопада : автореф. канд. мед. наук / С.Г. Гусенов. – Махачкала, 2002. – С. 23.
7. Ивериели М.В. Оральный кандидоз / Ивериели М.В., Абашидзе Н.О. // Клиническая стоматология. – 1999. – №2. – С. 52-56.
8. Кириченко И.М. Мирамистин в комплексной терапии кандидоза полости рта. Успехи медицинской микологии / Кириченко И.М., Молочков В.А. / под ред. Ю.В. Сергеева. – М.: Национальная академия микологии. – 2004. – Т.4. – С. 295-296.
9. Кривошеин Ю.С., Рудько А.П., Свистов В.В. Мирамистин – антисептик с иммуномодулирующими и усиливающими регенерацию свойствами / Кривошеин Ю.С., Рудько А.П., Свистов В.В. // В кн.: Тез. докл. 7 Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Москва, 10-14 апреля 2000 г. – С. 509.
10. Кудрявцева Т.В. Организация пародонтологической помощи / Кудрявцева Т.В., Орехова Л.Ю., Грудянов А.И. // Пародонтология. – 2001. – №1-2. – С. 7-8.
11. Кузин М.И., Вандяев Г.К., Блатун Л.А. Метронидазол в профилактике и лечении хирургической инфекции / Кузин М.И., Вандяев Г.К., Блатун Л.А. // Хирургия. – 1983. – №6. – С. 106-110.
12. Кузнецова Л.В., Гюллинг Э.В., Гоц Т.В. Эффективность использования мирамистина в иммунореабилитации больных бронхиальной астмой / Кузнецова Л.В., Гюллинг Э.В., Гоц Т.В. // Акт. пробл. экологии, иммунол. и аллергол. – Киев-Луганск. – 1992. – С. 30-31.
13. Ланге Д.В. Применение в стоматологии хлоргексидина в качестве антимикробного средства / Ланге Д.В. // Клиническая стоматология. – 1999. – №1. – С. 38-42.
14. Латышева С.В. Современные аспекты патогенеза и диагностики кандидоза полости рта / Латышева С.В. // Современная стоматология. – 2007. – №1. – С. 57 – 61.
15. Латышева С.В. Лечебная тактика при кандидозе полости рта / Латышева С.В. // Современная стоматология. – 2008. – №3. – С. 48-51.
16. Лукиных Л.М. Заболевания СОПР / Лукиных Л.М. – Н. Новгород: НГМА, 2000. – 367 с.
17. Лукиных Л.М. Кандидоз / Лукиных Л.М. // Медицинское обозрение. – 2011. – №1 (72). – С. 10-13.
18. Машковский М.Д. / Лекарственные средства : монография / Машковский М.Д. – М. Медицина. – 1995., т.2. – С. 462.
19. Мирамистин – отечественный антисептик широкого спектра действия (стратегия создания новых лекарственных форм мирамистина для дерматологии) / Кривошеин Ю.С., Рудько А.П., Свистов В.В., Смирнов И.В. // Успехи медицинской микологии. – М.: Национальная академия микологии. – 2005. – Т.5. – С. 305-307.
20. Могилыстый А.А. Активное лечение после ампутационных ран при облитерирующих заболеваниях сосудов конечностей с использованием иммуномодулирующего антисептика мирамистина : автореф. канд. мед. наук. / Могилыстый А.А. – Харьков, 1996.
21. Моисеев С.В. / Медицина, основанная на доказательствах / Моисеев С.В. // - Новый медицинский журнал. – 1998. – №3. – С. 18-21.
22. Ньюман М. Антимикробные препараты в стоматологической практике / Ньюман М., Винкельхоф А.Д. – М.: Азбука, 2004. – 304 с.
23. Овчинникова Л.Н. Применение новых катионных поверхностно-активных веществ при лечении гингивита : автореф. канд. мед. наук. / Л.Н. Овчинникова. – М., 1987. – С. 24.
24. Оценка эффективности иммунокорректирующего лечения препаратом Имудон больных с генерализованным пародонтитом на фоне заболеваний внутренних органов / Кирсанов А.И., Горбачева И.А., Орехова Л.Ю., Карпов Ю.В., Нейзберг Д.М. // Стоматология. – 2000. – №3. – С. 60-62.
25. Современные технологии лечения кандидоза слизистой оболочки рта / Межевикина Г.С., Морозова С.И., Савельева Н.А., Безмен С.А. // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2012 г. – №4. – С. 158-163.
26. Столярова Л.Г. Кандидозы / Столярова Л.Г., Ершикова Ю.Е. // Антибиотики и химиотерапия. – 1995. – Т.40, №1. – С. 54-59.
27. Флейшер Г.М. «Дентилюкс» – профессиональная гигиена полости рта // Дентал Юг. – 2011. – №10 – С. 48-51.
28. Флейшер Григорий. Редкие клинические методы оценки гигиены полости рта и языка / Григорий Флейшер. – LAP LAMBERT Academic Publishing (2014-10-15). – 74 с. - ISBN – 13: 978-3-659-62207-6. - ISBN-10: 3659614815.
29. Чепуркова О.А. Выбор антимикотических препаратов, используемых в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита, осложненного дрожжеподобными грибами рода *Candida* spp. / Чепуркова О.А., Чеснокова М.Г., Недосеко В.Б. // Клиническая стоматология. – 2008. – №1(45). – С. 32-35.
30. Чепуркова О.А. Обоснование использования антисептических препаратов в комплексном лечении пациентов с ХГП и обсемененностью биотопа пародонтального кармана грибами *Candida* / Чепуркова О.А., Чеснокова М.Г., Недосеко В.Б. // Пародонтология. – 2009. – №2 (51). – С. 35-38.
31. Шумский А.В. Кандидоз полости рта : монография / Шумский А.В., Железняк В.А. – Самара, 2008. – 199 с.
32. Шумский А.В. Коррекция свободнорадикального окисления при лечении кандидоза полости рта / Шумский А.В., Железняк В.А. // Клиническая стоматология. – 2009. – №3(51). – С. 26-29.
33. Эмульгель мирамистина // Кривошеин Ю.С., Рудько А.П., Кириченко И.М. и др. // Тезисы докладов 1-ой Международной Конференции «Клинические исследования лекарственных средств». – М., 20- 22 ноября 2001.