



Клиническая эффективность препаратов с точки зрения доказательной медицины

Усиление роли научных принципов в медицинских исследованиях привело к появлению на рубеже 1980–90-х гг. медицины, основанной на доказательствах, или доказательной медицины (*evidence-based medicine*). Согласно принципам доказательной медицины, врач, принимая медицинские решения, должен руководствоваться самой надежной информацией, в первую очередь результатами контролируемых, рандомизированных клинических исследований и их метаанализов. Наряду с эффективностью и безопасностью еще одной важнейшей характеристикой любой медицинской технологии является ее экономическая целесообразность. В ходе симпозиума, организованного компанией Takeda, были рассмотрены возможности применения инструментов доказательной медицины для определения эффективности и безопасности в терапии больных ишемическим инсультом, диабетической полиневропатией и деменцией, а также методов фармакоэкономического анализа для оценки их клинико-экономической значимости.



Д.М. Донахью

Каждое клиническое решение врача должно базироваться на научных фактах, в связи с чем возрастает потребность в критической оценке медицинской информации с целью установления ее надежности. Зарубежный эксперт Джон М.

Клиническая эффективность нейропротекторов с точки зрения доказательной медицины

ДОНАХЬЮ (Ливерпульский университет им. Джона Мурса) подчеркнул, что следование принципам доказательной медицины позволяет не допустить предвзятости при выборе лечения. С помощью инструментов доказательной медицины можно установить, насколько эффективно то или иное средство, вне зависимости от интересов исследователя, определить уровень достоверности достигнутого эффекта и оценить соотношение риска к пользе. Такой инструмент доказательной медицины, как критическая оценка, позволяет выяснить, насколько качественным было лечение для каждого конкретного пациента. Например, рассматривая результаты проведенного

исследования с помощью метода критической оценки, можно установить, насколько объективны и достоверны полученные в ходе исследования данные. Для этого необходимо оценить дизайн исследования, его длительность, корректность набора участников и т.д. Чем строже научная методика исследования, тем выше уровень доверия к его результатам. Еще один инструмент доказательной медицины, который позволяет оценить эффективность лечения, – показатель «количество пациентов, которых необходимо пролечить» (Number, needed to treat, NNT). NNT – это число пациентов, нуждающихся в лечении в течение конкретного периода времени для предот-



Сателлитный симпозиум компании Takeda

вращения одного негативного или отрицательного исхода. Так, в Великобритании национальная служба здравоохранения рекомендует всем врачам использовать NNT в качестве простого и понятного статистического показателя для определения эффективности лечения.

Джон М. Донахью напомнил, что, анализируя результаты клинических исследований, мы можем вычислить относительные и абсолютные различия между двумя методами лечения. Например, в клиническом исследовании А лечение в основной группе было эффективно в 48% случаев, а в контрольной – в 24% случаев. В этом случае относительный риск/польза составит: $48\% \div 24\% = 2$. Следовательно, метод лечения в основной группе в два раза эффективнее, чем метод лечения в контрольной.

Если в исследовании Б в основной группе на лечение ответили 4,8% пациентов, а в группе контроля – 2,4%, то показатель относительного риска/пользы этого метода лечения составит 2. В данном случае, как и в предыдущем, метод лечения в основной группе будет в 2 раза эффективнее метода лечения в группе контроля, однако его фактическая величина гораздо меньше. Следовательно, вычисление относительной разницы между результатами – не самый оптимальный путь анализа, гораздо более достоверным является показатель абсолютного различия, который определяется методом вычитания. Тогда в клиническом исследовании А абсолютное различие составит 24%, а в клиническом исследовании Б – 2,4%.

«Этот пример подтверждает значимость абсолютных различий результатов, вычисление пара-

метра NNT основано именно на абсолютной разнице эффектов разных методов лечения», – пояснил докладчик.

По мнению Джона М. Донахью, официальная формула расчета NNT несколько сложна для клинической практики, поэтому он предложил упрощенный вариант расчетов: $NNT = 100\% \div АСР$ (абсолютное снижение риска для исследования), где АСР является результатом вычитания из частоты активных и контрольных событий (%). Так, например, если на активное лечение ответили 48% пациентов, а в группе плацебо – 16%, то $АСР = 48\% - 16\% = 32\%$. Следовательно $NNT = 100\% \div 32\% = 3$ (округлено до целой цифры). Отметим, NNT – всегда целое число, которое может быть округлено в большую или меньшую сторону. Чем ниже показатель NNT (1, 2, 3), тем выше клиническое значение лечения. Высокое NNT ожидаемо при долгосрочном или профилактическом лечении.

Еще одним важным понятием является показатель 95-процентного доверительного интервала, который демонстрирует уровень доверия к результатам. Использование метода доверительных интервалов при представлении результатов клинического исследования позволяет среди статистически значимых эффектов выделить те, которые сами по себе слишком слабы, чтобы иметь клиническое значение. Так, чем уже доверительный 95-процентный интервал, тем эффективнее выбранный метод лечения. Если доверительный интервал достигает бесконечности, это означает, что никакой разницы между методами лечения нет. Далее Джон М. Донахью продемонстрировал возможность применения критической

оценки и NNT на примере двух исследований.

Первое исследование было посвящено оценке безопасности и эффективности комбинированной терапии Актовегином и Цераксоном больных в остром периоде ишемического инсульта¹. Оценив исследование с помощью метода критической оценки, Джон М. Донахью отметил, что исследование было рандомизированным, но не двойным слепым и не контролируемым. В нем приняли участие 104 пациента с острым инсультом, группы пациентов не отличались одинаковым исходным уровнем. Пациентов рандомизировали на 4 группы: группу контроля, группу терапии Актовегином, группу терапии Цераксоном и группу комбинированной терапии Актовегином и Цераксоном. Лечение проводилось в течение 10 дней. Все показатели эффективности были одинаково высокими в трех группах, за исключением группы контроля, и NNT в них оказался равен 3. Однако при определении 95-процентного доверительного интервала выяснилось, что этот показатель для комбинированной терапии Актовегин/Цераксон был гораздо уже (2–7), чем для монотерапии Актовегином (2–16) и Цераксоном (2–13).

«Таким образом, комбинированная терапия с применением Актовегина и Цераксона в остром периоде ишемического инсульта более предпочтительна, нежели монотерапия. Несмотря на несовершенство дизайна исследования, его результатам присвоен высокий уровень доказательности 2b», – констатировал докладчик. Второе исследование, выбранное Джоном М. Донахью в качестве примера, было посвящено оценке

Неврология

¹ Стаховская Л.В., Ефремова Н.М., Шамалов Н.А. и др. Исследование безопасности и эффективности комбинированной терапии цитиколином и Актовегином больных в остром периоде ишемического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Приложение «Инсульт». 2010. № 9. С. 13–17.

² Ziegler D., Movsesyan L., Mankovsky B. et al. Treatment of symptomatic polyneuropathy with actovegin in type 2 diabetic patients // Diabetes Care. 2009. Vol. 32. № 8. P. 1479–1484.



эффективности и безопасности Актовегина при лечении диабетической полиневропатии (ДПН) у больных СД 2 типа². Это было рандомизированное, двойное слепое, плацебоконтролируемое исследование, которое проводилось в течение 160 дней с участием 567 пациентов с ДПН (281 в группе Актовегина и 286 в группе плацебо). Показатель NNT в группе лечения составил 8, 95-процентный доверительный интервал – от 5 до 23. По мнению Джона М. Донахью, это очень хорошие показатели для такого сложно поддающегося лечению заболевания, как ДПН. Данному исследованию был присвоен уровень доказательности 1b.

После этого докладчик ознакомил участников симпозиума с собственным опытом проведения системного обзора по применению Актовегина при деменции, осуществленного в ноябре 2012 г. В обзор включались только рандомизированные, двойные слепые, плацебоконтролируемые исследования по лечению деменции с помощью Актовегина. Исследования с отсутствием зна-

чимых событий и малым размером выборки (< 17 пациентов в какой-либо из групп) исключались. Джон М. Донахью остановил свой выбор на 3 рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследованиях, полностью отвечавших критериям поиска: W.M. Herrmann и соавт. (1992)³, S. Kanowski и соавт. (1995)⁴ и W.M. Herrmann и соавт. (1996)⁵. Два из них были четырехнедельными и отличались дозировкой Актовегина, который назначался больным деменцией в виде инъекций (6 доз в неделю в/в 250 мл 20% инфузии Актовегина или ежедневно в/в 250 мл 20% инфузии Актовегина или плацебо). В третьем исследовании Актовегин назначался больным перорально (1200 мг/сут) в течение 12 недель. Эффективность терапии во всех исследованиях оценивалась с помощью двух методов – короткого синдромального теста и общего клинического впечатления. Все исследования продемонстрировали значимую эффективность Актовегина по сравнению с плацебо. В первом исследовании,

при инъекционном назначении 6 доз в неделю Актовегина, NNT был равен 4, во втором и третьем – 3, 95-процентный доверительный интервал в среднем был достаточно узким во всех трех исследованиях, особенно в третьем (2–4), что позволяет сделать вывод об эффективности Актовегина в лечении больных деменцией.

В заключение Джон М. Донахью еще раз подчеркнул, что именно следование принципам доказательной медицины не позволяет субъективному мнению врача повлиять на выбор стратегии терапии. Основные инструменты доказательной медицины дают возможность точно определить, насколько эффективно то или иное средство, вне зависимости от интересов исследователя, определить уровень достоверности достигнутого эффекта и оценить соотношение риска к пользе. Метод критической оценки позволяет выбрать оптимальное лечение и судить о силе и качестве доказательств, а показатель NNT – определить эффективность того или иного метода лечения.

Неврология



К.фарм.-экон.н.
В.В. Рязенов

Фармакоэкономическая оценка эффективности нейропротекторов

Важнейшей характеристикой любой медицинской технологии наряду с клинической эффективностью и безопасностью является его экономическая целесообразность. Соотношение между финансовыми затратами и клинической эффективностью, безопасностью и качеством жизни пациента при применении альтернативных схем лечения заболевания изучает фармакоэкономика. Как отметил

Василий Вячеславович РЯЖЕНОВ (к.фарм.-экон.н., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова), фармакоэкономиком является основным инструментом в выборе рациональных решений в области распределения финансовых ресурсов.

Необходимость проведения фармакоэкономических исследований закреплена в законодательных и нормативных документах. На основании результатов исследова-

³ Herrmann W.M., Bohn-Olszewsky W.-J., Kuntz G. Actovegin infusion treatment in patients with primarily degenerative dementia of the Alzheimer type and multi-infarct dementia The results of a prospective, placebo-controlled, double-blind study in hospitalized patients // Zeitsch. Geriat. 1992. Vol. 1–2. P. 46–55.

⁴ Kanowski S., Kinzler E., Lehmann E. et al. Confirmed clinical efficacy of Actovegin in elderly patients with organic brain syndrome // Pharmacopsychiatry. 1995. Vol. 28. № 4. P. 125–133.

⁵ Herrmann W.M., Stephan K., Kuntz G. Efficacy and tolerability of orally administered Actovegin in 200 elderly outpatients with mild to moderate dementia syndrome: a placebo-controlled double-blind study: unpublished study. Zurich: Takeda Arzneimittel GmbH, 1996.



Сателлитный симпозиум компании Takeda

ний разрабатываются стандарты лечения, формуляры и рекомендации. Так, ни один препарат не может быть включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) без предоставления данных фармакоэкономических исследований. Кроме того, на результаты фармакоэкономических исследований должны ориентироваться и практикующие врачи при выборе наиболее рациональной с финансовой точки зрения и эффективной терапии при определенной нозологии.

В.В. Ряженев подчеркнул, что фармакоэкономические данные не могут быть перенесены из одной страны в другую, что связано с особенностями законодательства, разницей разрешенных дозировок и другими особенностями практики применения препарата. «Это свидетельствует о том, что необходимо развивать и проводить локальные, российские фармакоэкономические исследования», – уточнил докладчик.

Фармакоэкономическое исследование включает несколько обязательных этапов. Так, анализируется эпидемиология заболевания, проводится сегментация популяции пациентов, оцениваются виды и объемы оказания медицинской помощи, затем анализируются виды и выбор критериев эффективности (прямые клинические эффекты или опосредованные), определяются виды затрат (прямые/непрямые) и на конечном этапе выбирается дизайн исследований. Безусловно, чем выше уровень клинической доказательности данных, которые используются при проведении фармакоэкономического исследования, тем выше будет точность фармакоэкономической модели. Так, например, наивысшим уровнем доказательности (А) обладают многоцентровые, рандомизированные клинические исследования с однозначными результатами, а также высококачественные систематические обзоры и метаанализы.

По словам В.В. Ряженова, наиболее часто применяемым методом фармакоэкономического анализа является определение показателя «затраты – эффективность» (cost-effectiveness ratio, CER), который демонстрирует соотношение финансовых затрат и клинических результатов при двух и более медицинских вмешательствах с разной эффективностью. Показатель «затраты – эффективность» рассчитывается по формуле: $CER = C/Ef$, где C – затраты на медтехнологию, а Ef – эффективность.

В.В. Ряженев продемонстрировал использование данного метода на конкретном примере. Необходимо определить эффективность двух медицинских технологий с участием двух групп пациентов по 100 человек в каждой. Стоимость медицинской технологии А в первой группе составляет для одного больного 500 руб., для всех пациентов – 50 тыс. руб., и ее эффективность будет равняться 80%. Стоимость медицинской технологии Б, применяемой во второй группе, для лечения одного больного составит 400 руб., или 40 тыс. руб. для всех пациентов, а ее эффективность – 70%. Показатель «затраты – эффективность» в первой группе: $CER = 50\,000/80 = 625$. Показатель во второй группе: $CER = 40\,000/70 = 571$. «В этом примере предпочтение отдается медицинской технологии Б, поскольку чем меньше показатель, тем клинико-экономически эффективнее медицинская технология», – пояснил В.В. Ряженев. – Однако если бы технология Б имела эффективность 50% и показатель «затраты – эффективность» во второй группе составил бы 800, то предпочтительным вариантом была бы технология А».

Еще одним методом, довольно часто применяемым в медицине и фармакоэкономике, является анализ минимизации затрат. Он демонстрирует соотношение медицинских технологий с разной стоимостью, но с известной одинаковой эффективностью. Этот

метод позволяет учитывать как прямые затраты, например на фармакотерапию и госпитализацию, так и непрямые, и разница в затратах между двумя рассматриваемыми технологиями будет являться показателем минимизации затрат. Однако этот метод ограничен в применении, поскольку на сегодняшний день не так много медицинских технологий имеют доказанную равную клиническую эффективность.

Новейший метод фармакоэкономического анализа – анализ влияния на бюджет – позволяет сравнить финансовые затраты при определенном заболевании на этапах до и после внедрения новой технологии. Данный метод был разработан примерно 7–8 лет назад исключительно для организаторов здравоохранения. В нем в первую очередь уделяется внимание финансовым ресурсам и затратам бюджета и лишь во вторую очередь – клинической эффективности применяемых технологий. При использовании данного метода необходимо четко представлять держателя бюджета, уровень бюджета и его структуру.

В чем основные различия между анализом «затраты – эффективность» и анализом влияния на бюджет? Показатель «затраты – эффективность» демонстрирует затраты в достижении определенного клинического результата, в то время как анализ влияния на бюджет позволяет оценить ежегодные изменения затрат, показатели смертности, заболеваемости, инвалидизации и пр., что дает возможность бюджетирования и планирования клинических исходов.

«С этой целью вычисляется общая популяция народонаселения на некой территории, распространенность и заболеваемость в данной популяции, определяется целевая популяция пациентов, анализируются используемые ресурсы здравоохранения, подсчитывается стоимость болезни. Именно стоимость болезни при ведении пациентов с использованием новой

Неврология



и старой технологии и будет анализом влияния на бюджет. Причем стоимость новой медицинской технологии может как увеличить, так и снизить затраты бюджета. Именно фармакоэкономика, в частности анализ влияния на бюджет, поможет оптимально распределить ресурсы, которые есть у держателя бюджета в определенный временной промежуток», – констатировал В.В. Ряженков. По его мнению, фармакоэкономический анализ востребован на всех уровнях принятия управленческих решений, при этом проведение клиничко-экономических исследований требует четкой научной аргументации и методологии для обеспечения их достоверности и репрезентативности.

В.В. Ряженков представил участникам симпозиума результаты некоторых отечественных фармакоэкономических исследований, посвященных оценке медицинских технологий, применяемых для лечения больных инсультом. Инсульт, бесспорно, представляет значимую социальную проблему – в структуре общей смертности доля инсульта составляет более 20%, а до 80% выживших больных необратимо утрачивают трудоспособность. Инсульт связан со значительными медицинскими и немедицинскими затратами, причем финансирование терапии указанной популяции пациентов проводится за счет средств федерального бюджета.

Одной из стратегий лечения пациентов в остром периоде ишемического инсульта является назначение нейропротективных препаратов, наиболее популярными из которых в нашей стране являются Цераксон, Актовегин, Солкосерил. В.В. Ряженковым был проведен фармакоэкономический анализ стратегии лечения Цераксоном при остром ишемическом инсульте, который включал определение показателя «затраты – эффектив-

ность», сравнение финансовых затрат на реабилитационные мероприятия и оценку социально-экономического бремени болезни. Основой фармакоэкономического исследования цитиколина (препарат Цераксон) у пациентов, перенесших ишемический инсульт, послужил метаанализ рандомизированных, двойных слепых, плацебоконтролируемых исследований (2011)⁶. Метаанализ подтвердил клиническую эффективность применения Цераксона у пациентов после перенесенного ишемического инсульта по сравнению с группой контроля, в которой пациенты получали стандартную терапию. Было выявлено, что комбинированный показатель восстановления состояния больного через три месяца после перенесенного инсульта в группе Цераксона на 7,7% больше, чем в группе контроля. Схема лечения, получившая подтверждение эффективности, была следующая: первые 10 дней Цераксон назначался в/в 2000 мг/сут, далее 74 дня – по 1000 мг/сут перорально. В рамках построенной модели анализировались цены на препарат Цераксон в соответствии с перечнем ЖНВЛП, учитывалась совокупная стоимость госпитализации пациентов после перенесенного инсульта и затраты на Цераксон, а также число восстановившихся пациентов. Совокупные расходы в группе Цераксона были выше, чем в группе стандартной терапии, но и число восстановившихся пациентов было больше – 28 пациентов из 100 в группе Цераксона против 20 из 100 в группе стандартной терапии. Показатель «затраты – эффективность» в группе Цераксона составил 435 тыс. руб., а при применении стандартного ведения пациентов – 515 тыс. руб. Эти результаты были достоверны для Московского региона, далее был проведен анализ чувствительнос-

ти результатов для Челябинского региона и для Республики Мордовия. Полученные данные подтвердили достоверность первоначальных результатов. «Таким образом, применение препарата Цераксон и включение его в стандарты терапии фармакоэкономически и клинически обосновано», – отметил В.В. Ряженков.

Затем в соответствии с данными о стоимости комплексных программ РАМН была рассчитана стоимость комплексной программы реабилитации пациентов после перенесенного инсульта. Путем сравнения финансовых затрат на реабилитационные мероприятия было определено, что экономия средств в группе Цераксона по сравнению с группой стандартной терапии составляет 1 млн 719 тыс. руб.

Последним этапом фармакоэкономического исследования стала оценка социально-экономического бремени болезни. Исходя из того, что ежегодно в стране регистрируются до 400 тыс. инсультов, из них 160 тыс. приходится на трудоспособное население, было рассчитано количество пациентов, которые полностью восстановятся в зависимости от применяемой технологии. В итоге было подсчитано, что годовые затраты бюджета на выплату пенсий по инвалидности у пациентов в группе Цераксона, перенесших инсульт в 2012 г., на 900 млн руб. меньше по сравнению с группой стандартной терапии. Применение Цераксона также позволяет снизить потери ВВП на 4,8 млрд руб.

Таким образом, проведенное фармакоэкономическое исследование свидетельствует о том, что:

- применение Цераксона является клиничко-экономической целесообразной стратегией лечения ишемического инсульта по сравнению со стандартной терапией без нейропротекторных средств;

⁶ Dávalos A., Castillo J., Alvarez-Sabín J. et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials // Stroke. 2002. Vol. 33. № 12. P. 2850–2857.



- использование Цераксона позволяет снизить как затраты на реабилитационные мероприятия, так и государственные расходы на выплату пенсий по инвалидности.

В.В. Ряженев проанализировал результаты еще одного исследования по сравнению фармакоэкономической эффективности применения препаратов Актовегин и Солкосерил для лечения пациентов, перенесших ишемический инсульт. В условиях разработанной модели предполагалось, что в группе Актовегина у больных после перенесенного инсульта использовалась следующая схема терапии: в течение первых 7 дней Актовегин назначался в дозе 1000 мг/сут внутривенно, остальные 14 дней – по 400 мг или 800 мг в/в в день. В группе Солкосерила в первые 10 дней препарат назначался в дозе 10 или 20 мл внутривенно в день, а в течение последующих 11 дней – по 2 мл в/в в день. Как и в предыдущем исследовании, проводился анализ цен на препараты у оптового дистрибьютора, подсчитывалась стоимость достижения ожидаемого клинического результата, анализировались затраты на вызов скорой медицинской помощи, на один койко-день в неврологическом отделении стационара и длительность пребывания. Суммарные затраты на 1 случай госпитализации составили 37 тыс. руб.

Обладая данными о стоимости проводимой терапии и ее эффек-

тивности, были рассчитаны показатели «затраты – эффективность» рассматриваемых технологий. Так, диапазон показателя «затраты – эффективность» в группе Актовегина, в зависимости от начала времени приема препарата, составил от 46 тыс. до 53 тыс. руб., а в группе Солкосерила – от 50 тыс. до 52 тыс. руб. Однако в группе Актовегина значительно меньшим было число летальных исходов, чем в группе Солкосерила, – число выживших пациентов составило 86 против 78.

Далее был рассмотрен показатель экономической рациональности затрат, который предполагает, что денежные средства при наличии более эффективной медицинской технологии, затраченные на умерших пациентов, нельзя считать эффективными. Соответственно неэффективно расходуются бюджетные средства в группе пациентов из 100 человек, применявших Актовегин, составили от 300 тыс. до 640 тыс. руб., а в группе Солкосерила – от 873 тыс. до 919 тыс. руб. Таким образом, можно сделать вывод о более высокой клиничко-экономической эффективности препарата Актовегин по сравнению с препаратом Солкосерил при лечении больных ишемическим инсультом.

В.В. Ряженев представил также результаты фармакоэкономического анализа по применению Актовегина и тиоктовой кислоты для лечения ДПН у больных СД 2 типа, основанного на данных

рандомизированного клинического исследования ALADIN III⁷. В группе Актовегина препарат назначался в дозе 2000 мг в день внутривенно в течение 20 дней, затем – по 1800 мг в день перорально в течение 140 дней. В группе Тиоктацида – по 600 мг в день в/в в течение 21 дня, затем – по 1800 мг в день перорально в течение 180 дней. В условиях разработанной модели анализировались цены на Актовегин и Тиоктацид для Московского региона. На основании данных об эффективности терапии и затрат на нее были рассчитаны показатели «затраты – эффективность» применяемых технологий: CER в группе Актовегина составил 182 тыс. руб., а в группе Тиоктацида – 14 млн 188 тыс. руб. «Впервые в моей практике я наблюдал столь впечатляющую разницу. Анализ подтвердил фармакоэкономическую эффективность Актовегина, в то же время анализ эффективности долгосрочной терапии Тиоктацидом требует проведения дальнейших исследований», – пояснил В.В. Ряженев.

«Таким образом, применение препаратов Цераксон и Актовегин в лечении ишемического инсульта экономически обосновано. Использование Актовегина позволяет снизить показатели смертности населения после перенесенного инсульта. Препарат Актовегин также имеет клиничко-экономические и клиничские преимущества в лечении диабетической полинейропатии», – подчеркнул В.В. Ряженев, завершая выступление.

менты доказательной медицины и фармакоэкономического анализа, убедительно доказали высокую эффективность, безопасность и клиничко-экономическую значимость нейропротекторов Цераксона и Актовегина в лечении больных ишемическим инсультом, диабетической полинейропатией и деменцией. *

Заключение

Такие инструменты доказательной медицины, как критическая оценка и количество пролеченных больных, позволяют врачу избежать предвзятости суждения и выбрать наиболее оптимальную

тактику лечения, а методы фармакоэкономического анализа – определить наиболее рациональную с финансовой точки зрения и эффективную терапию при той или иной нозологии. Докладчики, используя инстру-

⁷ Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy // Diabetes Care. 1999. Vol. 22. № 8. P. 1296–1301.