

Фармакоэкономическая оценка применения Актовегина при лечении пациентов с диабетической полинейропатией

✉ В.В. Ряженев¹, С.Г. Горохова², И.В. Емченко³, Н.В. Матвеев⁴

¹ Кафедра фармацевтической технологии и фармакологии Фармацевтического факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

² Кафедра семейной медицины Факультета послевузовского профессионального образования врачей Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, Научный клинический центр ОАО “РЖД”

³ Кафедра организации и экономики фармации Фармацевтического факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

⁴ Кафедра медицинской кибернетики и информатики Медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Лечение пациентов с диабетической полинейропатией в связи с высокой распространенностью заболевания и тяжестью его осложнений характеризуется высокими затратами на медицинскую помощь, что требует поиска рациональных подходов к выбору лекарственных препаратов. В результате проведенного фармакоэкономического анализа различных подходов к лечению диабетической полинейропатии выявлены значительные клинико-экономические преимущества стратегии совместного назначения тиоктовой кислоты и Актовегина в стационаре и рекомендован дальнейший прием Актовегина в таблетированной форме на амбулаторном этапе.

Ключевые слова: фармакоэкономический анализ, диабетическая полинейропатия, анализ “затраты—эффективность”, Актовегин, тиоктовая кислота.

Диабетическая полинейропатия (ДПН) — одно из наиболее частых осложнений, выявляемых у пациентов с **сахарным диабетом (СД)**. Распространенность ДПН по данным отечественного эпидемиологического исследования, проведенного в рамках Федеральной подпрограммы “Сахарный диабет”, в группе пациентов с СД 1-го типа составляет 56,04%, с СД 2-го типа — 59,5% [1]. Полученные данные согласуются с зарубежными исследованиями. При этом следует отметить, что примерно у 1/2–3/4 пациентов ДПН протекает бессимптомно, субклинически, с чем связана сложность своевременной постановки диагноза [2].

Основными факторами риска развития нейропатии среди больных СД 1-го типа являются гипергликемия, длительное течение заболевания, пожилой возраст. У больных СД 2-го типа особое значение имеют такие факторы, как артериальная гипертензия и нарушение липидного обмена [3].

Характерной чертой ДПН является ее гетерогенный характер. Патоморфологические изменения могут возникать как в проксимальных, так и в дистальных периферических сенсорных и моторных нервах, а также в автономной нервной системе; иметь фокальный или диффузный характер. Кроме того, пациенты существенно различаются по факторам риска, патофизиологическим механизмам развития отдельных вариантов, степени поражения периферической нервной системы и, со-

Контактная информация: Ряженев Василий Вячеславович, 5052568@mail.ru

ответственно, клинической симптоматике. Нейропатическая боль — одно из наиболее значимых проявлений ДПН — встречается у 3–25% пациентов с СД [4]. При тяжелых вариантах соматосенсорной ДПН развиваются глубокие нарушения чувствительности и язвенные поражения нижних конечностей, трудно поддающиеся терапии. Это приводит к ранней инвалидизации пациентов и значительному ухудшению качества жизни больных в целом [5].

Терапия ДПН до настоящего времени недостаточно разработана. Она заключается, главным образом, в интенсивном гликемическом контроле, на фоне которого снижается риск развития осложнений СД в целом, в том числе нейропатии [6, 7]. По данным ряда исследований, интенсивный гликемический контроль позволяет достичь снижения риска развития ДПН на 60–69% [8]. Вместе с этим подчеркивается необходимость оптимизации режима питания, снижения избыточной массы тела, поддержания нормального уровня артериального давления, адекватных физических нагрузок.

В то же время в клинической практике при ДПН невозможно ограничиться лишь коррекцией гипергликемии и перечисленными рекомендациями по изменению образа жизни. Они представляют собой начальный этап, за которым следует целый комплекс лекарственных средств. При болевой ДПН в него включают антидепрессанты, антиконвульсанты, опиоиды, капсаицин и другие симптоматические средства, действие которых направлено на снижение уровня боли и повышение качества жизни [9, 10]. Наряду с ними в последние годы всё чаще назначают препараты с антигипоксическим действием, такие как тиоктовая (α -липоевая) кислота и Актовегин. Обоснованием их применения является концепция значимости оксидативного стресса в патогенезе ДПН. Оксидативный стресс ассоциирован с поражением сосудистого эндотелия и снижением эффективного кровотока в микроциркуляторном русле, что усугубляет гипоксию нервной

ткани. Хотя международные клинические рекомендации не включают эти препараты в число лекарственных средств с высоким уровнем эффективности при ДПН, тем не менее в отечественной практике их широко и успешно используют [11]. В связи с этим остановимся на них несколько подробнее.

Тиоктовая (α -липоевая) кислота представляет собой коэнзим митохондриального комплекса ферментов. Активируя эти ферменты, она нормализует нарушенный обмен веществ в нервной системе, противодействует энергетическим потерям в нервных клетках, уменьшает интенсивность боли и парестезии; будучи естественным окислителем, защищает ткани от воздействия свободных радикалов. Применение препаратов тиоктовой кислоты для лечения ДПН изучали в рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях, таких как ALADIN, ALADIN II, ALADIN III (Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy Study), ORPIL (Oral Pilot Study), SYDNEY, SYDNEY 2 (Symptomatic Diabetic Neuropathy Trial), NATHAN 1 (Neurological Assessment of Thiocctic Acid in Diabetic Neuropathy Trial) [12–18]. Согласно результатам этих исследований, применение тиоктовой кислоты позволяет уменьшить как субъективные, так и объективные проявления ДПН, снижает болевой синдром, улучшает чувствительность, что подтверждается данными электрофизиологических исследований. Также показана хорошая переносимость и безопасность тиоктовой кислоты как при парентеральном введении, так и при приеме внутрь. Следует отметить, что в исследованиях ALADIN II, SYDNEY, SYDNEY 2, NATHAN 1 рассматривались смешанные группы пациентов с СД обоих типов. В исследовании ALADIN, включавшем пациентов с СД 2-го типа, анализировалась эффективность парентерального введения тиоктовой кислоты в течение 3 нед. Небольшое клиническое исследование ORPIL, напротив, было проведено с целью выявления клинической эффективности тиоктовой кислоты при ее пероральном

(п/о) приеме. Особенностью последних двух исследований является их краткосрочность, что, безусловно, затрудняет перенос их результатов в реальную клиническую практику, поскольку ДПН требует длительного лечения. В исследовании ALADIN III, в котором принимали участие пациенты только с СД 2-го типа, эффективность тиоктовой кислоты наблюдалась при ее **внутривенном** (в/в) введении через 21 день. Однако через 180 дней п/о приема разница между группами тиоктовой кислоты и плацебо была статистически недостоверна.

Актовегин является препаратом с разнонаправленным и комплексным метаболическим действием. Он оказывает антигипоксическое (улучшает транспорт глюкозы и кислорода, предотвращает развитие внутриклеточного ацидоза, увеличивает синтез аденозинтрифосфата), антиоксидантное, нейропротективное (нейтрализует активные формы кислорода, угнетает образование каспаз, стимулирует экспрессию нуклеарного фактора κB) и метаболическое действие (улучшает работу внутриклеточных ферментных систем, опосредованно способствует увеличению белоксинтезирующей функции клеток, обладает иммуномодулирующим действием, улучшает метаболическую активность микрососудистого эндотелия). Актовегин также способствует процессам репарации и регенерации и ускоряет реваккуляризацию зон ишемии [19]. В 2009 г. были опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования D. Ziegler et al., в котором была показана эффективность Актовегина у пациентов с СД 2-го типа. Применение препарата в течение 160 дней (первые 20 дней — в/в по 2000 мг/сут, затем — по 1800 мг/сут) приводило к достоверной положительной динамике симптомов диабетической нейропатии [20].

Накопленный отечественный клинический опыт использования тиоктовой кислоты и Актовегина позволил включить эти лекарственные средства в стандарт спе-

циализированной медицинской помощи при диабетической полинейропатии, утвержденный приказом МЗ РФ № 1544н от 24 декабря 2012 г. [21]. Согласно этому документу, данные лекарственные средства следует назначать при стационарном лечении взрослых пациентов с любой стадией ДПН в фазе обострения независимо от сопутствующих осложнений СД. При этом регламентировано получение тиоктовой кислоты всеми больными, а Актовегина — 40% из них. Учитывая то, что лечение ДПН не может ограничиваться стационарным этапом и пациентам требуется длительный прием лекарственных препаратов, возникает вопрос о том, какой из них целесообразнее использовать при дальнейшей терапии, проводимой в амбулаторно-поликлинических условиях. Поскольку пациенты с СД, как правило, имеют право на льготное лекарственное обеспечение, ответ на этот вопрос нужно давать с точки зрения сравнительной оценки клинико-экономической эффективности.

В этой связи целью нашей работы явилась клинико-экономическая оценка применения Актовегина и тиоктовой кислоты у пациентов с ДПН.

Материал и методы

Фармакоэкономический анализ применения Актовегина и тиоктовой кислоты у пациентов с ДПН выполняли методом моделирования с определением затратной эффективности рассматриваемых технологий.

Первоначально с целью выявления клинических исследований, в которых изучали Актовегин и тиоктовую кислоту при ДПН, был проведен поиск статей в базах данных PubMed (Medline), clinicaltrials.gov, Cochrane, healtheconomics.ru, hta-rus.ru и др.

В результате поиска было обнаружено несколько публикаций, приводящих данные об эффективности: а) тиоктовой кислоты для лечения ДПН в смешанных группах пациентов с СД 1-го и 2-го типа [13, 16–18] и в группе пациентов с СД 2-го типа

[12, 14, 15]; 6) Актовегина для лечения ДПН у пациентов с СД 2-го типа [20]. Клинических исследований с прямым сопоставлением Актовегина и тиоктовой кислоты при данной патологии не обнаружено. Учитывая данный факт, а также определенные различия в патогенетических механизмах ДПН у пациентов с СД 1-го и 2-го типа, нами были выбраны два крупных плацебо-контролируемых исследования, в которых изучали клиническую эффективность Актовегина и тиоктовой кислоты в терапии ДПН у пациентов с СД 2-го типа [14, 20]. Они были взяты за основу при построении фармакоэкономической модели.

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании D. Ziegler et al. оценивали результаты применения Актовегина при СД 2-го типа [20]. Пациенты первой группы ($n = 281$) в течение 20 дней получали Актовегин в виде ежедневных в/в инфузий в дозе 2000 мг/сут, далее в течение 140 дней назначали Актовегин в дозе 1800 мг/сут п/о. Вторая группа ($n = 286$) получала плацебо. На 160-й день терапии количественно оценивали симптомы ДПН с помощью шкал Total Symptom Score (TSS) и Neuropathy Impairment Score Lower Limb (NIS LL). На фоне применения Актовегина в сравнении с плацебо отмечалась положительная динамика симптомов ДПН: через 160 дней снижение боли по шкале TSS составило 0,86 балла ($p < 0,0001$), выраженность неврологического дефицита по шкале NIS LL уменьшилась на 0,25 балла ($p = 0,021$).

В исследовании ALADIN III в двух группах больных с СД 2-го типа (167 и 174 пациентов соответственно) в течение 3 нед (21 сут) осуществляли ежедневное в/в введение 600 мг тиоктовой кислоты или плацебо; далее в течение 6 мес назначали таблетированную форму тиоктовой кислоты в дозе 1800 мг/сут п/о [14]. По сравнению с группой плацебо снижение боли по показателю TSS через 3 нед в/в применения тиоктовой кислоты составило 0,70 балла, в то время как через 180 дней разница в указан-

ном показателе в группах тиоктовой кислоты и плацебо была статистически недостоверна ($-3,88$ и $-3,89$ балла соответственно; $p > 0,05$). Также не было отмечено значимых различий в динамике NIS LL к концу наблюдения ($-5,82 \pm 0,73$ и $-5,76 \pm 0,69$ балла соответственно, $p > 0,05$).

При выборе исследований для моделирования считали важным, чтобы в них были использованы единые критерии оценки эффективности терапии ДПН. В обеих указанных выше работах авторы проводили количественную оценку динамики симптомов ДПН с использованием шкал TSS и NIS LL. Таким образом, указанные исследования были сопоставимы по основным характеристикам больных, дизайну и продолжительности применения препаратов (в обеих группах после 3-недельного курса в/в введения препарата следовал его длительный прием в пероральной форме), а также показателям эффективности терапии.

Кроме этих исследований при моделировании принимали во внимание требования к лечению больных ДПН, определенные стандартом специализированной медицинской помощи при диабетической полинейропатии, утвержденным приказом МЗ РФ № 1544н от 24 декабря 2012 г.

В разработанной модели рассматривали три стратегии лечения ДПН у пациентов с СД 2-го типа, последовательно проводимого на стационарном и амбулаторно-поликлиническом этапах. При I стратегии пациенты получали терапию тиоктовой кислотой: на стационарном этапе по 600 мг/сут в/в (Тиоктацид 600 Т) и далее на амбулаторном — по 1800 мг/сут п/о в форме таблеток (Тиоктацид БВ). При II стратегии на стационарном этапе пациенты получали тиоктовую кислоту по 600 мг/сут в/в (Тиоктацид 600 Т) и Актовегин 2000 мг/сут в/в, на амбулаторном этапе — тиоктовую кислоту по 1800 мг/сут (Тиоктацид БВ) и Актовегин по 1800 мг/сут п/о в форме таблеток. При III стратегии на стационарном этапе пациенты получали тиоктовую кислоту по 600 мг/сут в/в (Тиоктацид 600 Т) и

Таблица 1. Стоимость анализируемых лекарственных препаратов и затраты на суточную дозу в условиях модели

Этап оказания медицинской помощи	Лекарственный препарат	Стоимость 1 упаковки, руб.	Затраты на 1 сут, руб.
Стационарный этап*	Тиоктацид 600 Т, раствор для в/в введения 25 мг/1 мл, ампула 24 мл: 5 шт.	1329,63	265,93
	Актовегин, раствор для инфузий (в растворе натрия хлорида 0,9%) 8 мг/мл, флакон 250 мл: 1 шт.	621,48	621,48
Амбулаторно-поликлинический этап**	Тиоктацид БВ, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 600 мг: 30 шт.	1603,83	160,38
	Актовегин, таблетки, покрытые оболочкой, 200 мг: 50 шт.	1477,11	265,88
* Средние оптовые цены на препараты у дистрибьюторов по данным агентства «ФармАналитик» по состоянию на июль 2013 г.			
** Средние розничные цены на препараты в аптеках г. Москвы по состоянию на июль 2013 г.			

Актовегин 2000 мг/сут в/в, на амбулаторно-поликлиническом этапе — Актовегин по 1800 мг/сут п/о в виде таблеток. Таким образом, режимы дозирования препаратов в модели соответствовали применяемым в рассматриваемых клинических исследованиях и требованиям инструкций по применению препаратов.

Продолжительность стационарного этапа считали равной 20 дням, амбулаторно-поликлинического — 180 дням. Соответственно, общий временной горизонт модели составил 200 дней.

Анализ эффективности. Эффективность терапии в каждой группе оценивали по суммарному показателю симптомов ДПН TSS исходя из результатов клинических исследований D. Ziegler et al. и ALADIN III [14, 20]. Принимали, что при всех трех стратегиях на стационарном этапе эффективность по TTS равна 0,70, т.е. полученной в исследовании ALADIN III. Итоговую эффективность по шкале TTS при I стратегии (терапия только тиоктовой кислотой) считали равной 0,00 (также в соответствии с результатами ALADIN III), при II стратегии (одновременное назначение тиоктовой кислоты и Актовегина как на стационарном, так и на амбулаторном этапе) и III стратегии (назначение комбинированной терапии только на стационарном

этапе с последующей монотерапией Актовегином на амбулаторном этапе) — 0,86 в соответствии с данными D. Ziegler et al. [20]. При II и III стратегиях пренебрегали дополнительным влиянием на эффективность в/в введения Актовегина на стационарном этапе, в то время как при II стратегии — влиянием тиоктовой кислоты, назначаемой внутрь на амбулаторном этапе, что объясняется приведенными выше результатами исследования ALADIN III.

Анализ затрат. В модели затрат на терапию ДПН учитывали прямые медицинские затраты на анализируемые лекарственные препараты и стационарную медицинскую помощь (госпитализацию).

Цены на лекарственные препараты, вводимые на этапе стационарного лечения, считали равными средним оптовым ценам у дистрибьюторов, на этапе амбулаторно-поликлинического лечения — средним розничным ценам на препараты Актовегин и Тиоктацид в аптеках г. Москвы по состоянию на июль 2013 г. (табл. 1).

При расчетах затрат на госпитализацию исходили из утвержденного территориальной программой государственных гарантий оказания гражданам РФ бесплатной медицинской помощи в городе Москве на 2013 г. норматива финансовых затрат на 1 койко-день (4296,55 руб.) [22].

Таблица 2. Затраты на терапию больного ДПН в условиях модели (временной горизонт – 200 дней)

Стратегия терапии	Затраты на СЭ, руб.		Затраты на фармако-терапию на АЭ, руб.	Совокупные затраты на курс терапии, руб.
	на пребывание в стационаре	на фармако-терапию		
I. СЭ: Тиоктовая кислота 600 мг/сут в/в АЭ: Тиоктовая кислота 1800 мг/сут п/о	85931,00	5318,50	28 868,94	120 118,44
II. СЭ: Тиоктовая кислота 600 мг/сут в/в + + Актовегин 2000 мг/сут в/в АЭ: Тиоктовая кислота 1800 мг/сут п/о + + Актовегин 1800 мг/сут п/о	85931,00	17748,17	76 727,30	180 406,47
III. СЭ: Тиоктовая кислота 600 мг/сут в/в + + Актовегин 2000 мг/сут в/в АЭ: Актовегин 1800 мг/сут п/о	85931,00	17748,17	47 858,36	151 537,53

Обозначения: СЭ – стационарный этап оказания медицинской помощи, АЭ – амбулаторно-поликлинический этап оказания медицинской помощи.

Анализ “затраты–эффективность”. Показатель “затраты–эффективность” (cost-effectiveness ratio, CER) рассчитывали по формуле

$$CER = C/Ef,$$

где C – стоимость терапии (в рублях), Ef – эффективность терапии.

Результаты и обсуждение

При моделировании финансовых затрат на фармакотерапию пациентов с СД 2-го типа и ДПН выявлено, что затраты при I стратегии лечения (Тиоктацид на стационарном и амбулаторном этапах) составили 120 118,44 руб. на 1 пациента, при II стратегии (Тиоктацид + Актовегин на стационарном и амбулаторном этапах) – 180 406,47 руб. и при III стратегии (стационарно Тиоктацид + Актовегин, амбулаторно только Актовегин) – 151 537,53 руб. (табл. 2). То есть затраты минимальны при назначении I стратегии с тиоктовой кислотой, добавление Актовегина приводит к увеличению общих затрат.

Анализ структуры медицинских затрат при применении рассматриваемых медицинских стратегий демонстрирует, что наибольшие абсолютные затраты приходятся на стационарный этап лечения, при этом наименьшие затраты наблюдаются

при I стратегии, предусматривавшей назначение Тиоктацида в режиме монотерапии, по сравнению со II и III стратегиями комбинированной терапии Тиоктацидом и Актовегином. Затраты на амбулаторное лечение также ожидаемо больше при II стратегии в результате расходов на комбинированную терапию Тиоктацидом и Актовегином. Разница затрат на амбулаторном этапе составляет: между I и II стратегиями – 47 858,36 руб., между I и III стратегиями – 18 989,42 руб., между II и III стратегиями – 28 868,94 руб. в расчете на 1 пациента (см. табл. 2).

Согласно клиническим данным об эффективности рассматриваемых стратегий, уменьшение тяжести симптоматики ДПН по TSS в группах было одинаковым на стационарном этапе. Однако итоговая эффективность лечения ДПН при сравниваемых стратегиях различалась, и показатели “затраты–эффективность” (CER) были разными. Как видно из табл. 3, определение CER было возможным при II и III стратегиях, в то время как значение CER при I стратегии не могло быть рассчитано, так как эффективность монотерапии тиоктовой кислотой к концу моделируемого периода приближалась к нулю. Из сравниваемых стратегий показатель CER был наименьшим при III стратегии, что указывает

Таблица 3. Совокупные затраты на курс терапии (на 1 пациента) и показатели затратной эффективности терапии (временной горизонт — 200 дней)

Стратегия терапии	Совокупные затраты на курс терапии, руб.	Снижение тяжести неврологической симптоматики по шкале TSS (по сравнению с плацебо)	CER
I	120 118,44	0,00	—
II	180 406,47	0,86	209 774,97
III	151 537,53	0,86	176 206,43

на клинико-экономическую целесообразность применения Актовегина при ДПН у пациентов с СД 2-го типа (см. табл. 3).

Таким образом, стратегия лечения с дополнительным введением Актовегина имеет преимущества, несмотря на увеличение общих затрат на лекарственные препараты (на 31 419,09 руб. в расчете на 1 больного), за счет более высокой клинической эффективности. Применение одной лишь тиоктовой кислоты следует считать недостаточно эффективным из-за вероятности неудовлетворительного итогового результата лечения.

Следует отметить, что при проведении настоящего фармакоэкономического исследования нами не учитывались затраты на терапию отдаленных осложнений ДПН, таких как диабетическая стопа. Между тем в исследовании D. Ziegler et al. показано, что применение Актовегина достоверно значительно снижает порог вибрационной чувствительности [20]. В то же время в многоцентровом исследовании С.А. Abbott et al. установлено, что снижение порога вибрационной чувствительности на 1 В уменьшает риск развития диабетической стопы на 5,6% [23].

Основная сложность настоящего исследования заключалась в выборе клинических исследований. Сопоставление двух рандомизированных плацебоконтролируемых исследований тиоктовой кислоты и Актовегина было вынужденным из-за отсутствия прямых клинических исследований. При этом исследования ALADIN III и D. Ziegler et al. оказались достаточно близкими по дизайну и клиническим характеристикам па-

циентов [14, 20]. Результаты исследования ALADIN III ставят под вопрос целесообразность длительного применения тиоктовой кислоты на амбулаторном этапе у пациентов с ДПН. Вместе с этим имеются данные последних метаанализов T. Han et al. и G.S. Mijnhout et al., ставивших целью обобщение результатов применения тиоктовой кислоты при ДПН [24, 25]. В них приведены доказательства того, что препарат, вводимый в/в в дозе 600 мг/сут в течение 3–4 нед, приводит к снижению выраженности ДПН по шкале TTS. В то же время подчеркивается отсутствие убедительных данных об эффективности последующего применения таблетированных форм тиоктовой кислоты, в том числе при длительном назначении.

Особенность проведенного исследования состоит в том, что при моделировании мы учли требования вновь утвержденного стандарта медицинской помощи при диабетической полинейропатии. Принимая во внимание рассмотренные клинические данные об эффективности Актовегина и результаты фармакоэкономического анализа, при пересмотре действующего стандарта медицинской помощи представляется целесообразным прописать увеличение частоты назначения этого препарата. Тем самым будут созданы условия для широкого внедрения в терапию ДПН как клинически, так и экономически более целесообразной медицинской технологии.

Выводы

Проведенный анализ клинических исследований применения тиоктовой кислоты и Актовегина при ДПН и собственный

фармакоэкономический анализ указывают на обоснованность назначения Актовегина больным СД 2-го типа с целью снижения нейропатической симптоматики и нейропатического дефицита. Установлено, что длительное лечение ДПН, включающее 3-недельный курс введения препаратов тиоктовой кислоты и Актовегина в стационаре и дальнейший 180-дневный прием Акто-

вегина в таблетированной форме, характеризуется лучшим соотношением затратной эффективности по сравнению с другими стратегиями терапии с включением тиоктовой кислоты.

*Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте
www.atmosphere-ph.ru*

Pharmacoeconomic Analysis of Actovegin Therapy in Patients with Diabetic Neuropathy

V.V. Ryazhenov, S.G. Gorokhova, I.V. Emchenko, and N.V. Matveev

Due to high prevalence and severity of diabetic neuropathy, medical care cost is high. Pharmacoeconomic analysis of different approaches to the treatment of diabetic neuropathy showed significant benefits of combination therapy (thioctic acid + Actovegin) in hospital patients and Actovegin monotherapy in outpatients.

Key words: pharmacoeconomic analysis, diabetic neuropathy, cost-effectiveness analysis, budget impact analysis, Actovegin, thioctic acid.



Продолжается подписка на научно-практический журнал “НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ”

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” — 380 руб., на один номер — 190 руб.

Подписной индекс 81610.

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.

Редакционную подписку на этот и любой другой журнал издательства “Атмосфера” можно оформить на сайте <http://atm-press.ru> или по телефону: (495) 730-63-51