

Роль информационного сервиса в рациональной фармакотерапии тиоктовой кислотой в льготном лекарственном обеспечении

Елисеева Е. В.¹, Манеева Е. С.¹, Грибова В. В.², Окунь Д. Б.², Савицкая Д. В.¹

¹ — ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России», Владивосток, Россия

² — ФГБОУ науки «Институт автоматизации и процессов управления» Дальневосточного отделения Российской академии наук, Владивосток, Россия

Аннотация. Рациональная фармакотерапия в льготном лекарственном обеспечении (ЛЛО) и Программе обеспечения отдельных категорий граждан необходимыми лекарственными препаратами (ОНЛП) может быть реализована при условии качественного информационного сопровождения профессионалов здравоохранения. Препараты тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты широко используются в льготном сегменте, их назначение не всегда является целесообразным в связи с частым применением «вне инструкции», что приводит к неэффективности лечения и необоснованным экономическим затратам. *Цель.* Провести информационный поиск и наполнение электронного сервиса «База данных клинических исследований лекарственных средств» для лекарственных препаратов (ЛП), содержащих тиоктовую (альфа-липоевую) кислоту и представить авторские рекомендации по рациональной фармакотерапии. *Материалы и методы.* Проведён поиск и анализ результатов клинических исследований (КИ), систематических обзоров (СО) и метаанализов (МА) в международных и российских базах данных — PubMed, EMBASE, Cochrane Collaboration, e-Library, КиберЛенинка для ЛП метаболического действия — тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты с последующим их внесением в информационный сервис «База данных клинических исследований лекарственных средств». *Результаты.* Тиоктовая (альфа-липоевая) кислота обладает положительным действием в виде улучшения клинического состояния пациентов и показателей неврологических шкал при диабетической и алкогольной полинейропатии без воздействия на «твёрдые» конечные точки — снижение числа фатальных осложнений и смертности. *Заключение.* Сервис «База данных клинических исследований лекарственных средств» для использования профессионалами здравоохранения и авторские рекомендации по применению тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты могут применяться для рационального назначения данного ЛП в ЛЛО.

Ключевые слова: льготное лекарственное обеспечение; Программа обеспечения отдельных категорий граждан необходимыми лекарственными препаратами; тиоктовая (альфа-липоевая) кислота

Для цитирования:

Елисеева Е.В., Манеева Е.С., Грибова В.В., Окунь Д.Б., Савицкая Д.В. Роль информационного сервиса в рациональной фармакотерапии тиоктовой кислотой в льготном лекарственном обеспечении. *Качественная клиническая практика.* 2021;(1):85-93. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-1-85-93>

The role of information service in rational pharmacotherapy with thioctic acid in patients in Preferential Medicinal Providing

Eliseeva EV¹, Maneeva ES¹, Gribova VV², Okun DB², Savitskaya DV¹

¹ — Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

² — Institute of Automation and Control Processes, Vladivostok, Russia

Abstract. Rational pharmacotherapy in the Program of Preferential Medicinal Providing can be implemented subject to high-quality information support from healthcare professionals. Thioctic (Alpha-lipoic) Acid preparations are widely used in the preferential segment, their appointment is not always advisable due to the frequent use «off-label», which leads to ineffective treatment and unreasonable economic costs. *Aim.* Conduct an information search and filling the electronic service «Database of Clinical Trials of Medicines» for medicinal products containing Thioctic (Alpha-lipoic) Acid and provide author's recommendations for rational pharmacotherapy. *Materials and methods.* The search and analysis of the results of clinical trials, systematic reviews and meta-analysis in international and Russian Databases — PubMed, EMBASE, Cochrane Collaboration, e-Library, «Cyberlininka» for medicines of metabolic action — Thioctic (Alpha-lipoic) Acid with their subsequent introduction into the Information Service «Database of Clinical Trials of Medicines». *Results.* Thioctic (Alpha-lipoic) Acid has a positive effect in the form of improvement of the clinical condition of patients and indicators of neurological scales in diabetic and alcoholic polyneuropathy without affecting the «hard» endpoints (decrease in the number of fatal complications and mortality). *Conclusion.* Service «Database of Clinical Trials of Medicines» for use by health care professionals and the author's recommendations for the use of Thioctic (Alpha-lipoic) Acid can be used for the rational prescription of this medicines in Preferential Medicinal Providing.

Keywords: Preferential Medicinal Providing; the Program for Providing Necessary Medicines to Preferential Categories of Citizens; thioctic (alpha-lipoic) acid

For citation:

Eliseeva EV, Maneeva ES, Gribova VV, Okun DB, Savitskaya DV. The role of information service in rational pharmacotherapy with thioctic acid in patients in Preferential Medicinal Providing. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2021;(1):85-93. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-1-85-93>

Актуальность

Льготное лекарственное обеспечение (ЛЛО) и Программа обеспечения отдельных категорий граждан необходимыми лекарственными препаратами (ОНЛП) являются уникальными мерами социальной поддержки граждан Российской Федерации, страдающих хроническими заболеваниями, включая коморбидную патологию. Согласно законодательной, нормативно-правовой базе, регламентирующей деятельность ЛЛО, пациенты из числа льготополучателей имеют право на бесплатное медикаментозное лечение в рамках ежегодно обновляемых распоряжениями Правительства РФ перечней лекарственных препаратов (ЛП) [1—4].

Реализация рациональной фармакотерапии в льготном сегменте может осуществляться при наличии качественного информационного сопровождения профессионалов здравоохранения, принимающих участие в назначении, выписывании, мониторинге эффективности и безопасности ЛП, приобретении и отпуске лекарств, — врачей, организаторов здравоохранения, специалистов по лекарственным закупкам, фармацевтов [5].

Применение тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты для приёма внутрь распространено в ЛЛО, препарат в лекарственных формах в виде капсул и таблеток, покрытых оболочкой, входит в перечень приложения №2 Распоряжения Правительства 2406-р, действующего в настоящее время [6].

Согласно официальной инструкции по медицинскому применению, тиоктовая (альфа-липоевая) кислота должна назначаться только при полинейропатиях диабетического и алкогольного генеза. Рост числа полинейропатий, включая тяжёлые формы, в последние десятилетия связано с увеличением числа пациентов, страдающих сахарным диабетом и алкогольной зависимостью, а также несвоевременной и нерациональной фармакотерапией, низкой комплаентностью пациентов к медикаментозным и немедикаментозным методам лечения [7—10].

Назначение тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты не всегда является целесообразным: препарат применяется «вне инструкции» в комбинированной терапии ряда заболеваний и состояний — остеохондроза, церебральной недостаточности, стрессовых ситуаций и перегрузок, пожилого возраста, повреждений головного мозга, рассеянного склероза, раз-

личных интоксикаций, катаракты на фоне сахарного диабета, гемолитических анемий, порфирии, инфекций, острых и хронических гепатитов, токсических поражений печени, неалкогольной жировой болезни печени, фиброза и цирроза печени, эректильной дисфункции, что может привести к неэффективности лечения, риску развития неблагоприятных межлекарственных взаимодействий, нежелательных реакций (НР), полипрагмазии и необоснованным экономическим затратам [11—18].

Среди НР, зарегистрированных после применения тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты, отмечены: диспептические явления, аллергические реакции различной степени тяжести вплоть до развития анафилактического шока; появление аутоиммунного инсулинового синдрома с частыми гипогликемическими состояниями и образованием аутоантител к инсулину; гипогликемия, боль в области сердца, тахикардия, головокружение; в редких случаях — появление петехиальных кровоизлияний на слизистых оболочках и коже, геморрагической сыпи (пурпуры), тромбоцитопатии, гипокоагуляции, экземы, тромбоза, повышение активности трансаминаз печени, диплопия, нечёткость зрения, нарушение вкусовых ощущений, появление «приливов», судорог, повышение внутричерепного давления [7, 8, 19].

Алгоритмы назначения тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты как средства с метаболическим и антиоксидантным действием в ЛЛО отсутствуют, в связи чем на настоящем этапе развития Программы ОНЛП специалистам-участникам льготного сегмента необходима информация о результатах клинических исследований (КИ), систематических обзоров (СО) и метаанализов (МА) об этом препарате, представленная в доступной форме [20].

С целью рационального использования ЛП у пациентов, получающих фармакотерапию в ЛЛО, включая назначение тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты, предложен информационный сервис «База данных клинических исследований лекарственных средств». Данный ресурс, предназначенный для получения профессионалами здравоохранения доказательной лекарственной информации, на основе анализа масштабных международных и российских клинических исследований, будет способствовать повышению целесообразности процессов назначения и приобретения лекарств для Программы ОНЛП и исключению их нерегламентированного применения [20].

Цель

Провести информационное наполнение электронного сервиса «База данных клинических исследований лекарственных средств» для одного из актуальных в ЛЛО, Программе ОНЛП и амбулаторной практике препаратов метаболического действия — тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты и представить авторские рекомендации по рациональному её назначению.

Задачи

- Осуществить научный поиск и структурированный анализ современной доказательной информации о ЛП метаболического действия тиоктовой (альфа-липоевой) кислоте в виде КИ, результатов систематических обзоров и метаанализа.
- Внести полученные результаты поиска в информационный сервис «База данных клинических исследований лекарственных средств».
- Представить авторские рекомендации по рациональному назначению тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты пациентам, получающим фармакотерапию в Программе ОНЛП.

Материалы и методы

Сервис «База данных клинических исследований лекарственных средств», разработанный сотрудниками Института автоматизации и процессов управления Дальневосточного отделения Российской академии наук (ДВО РАН) на основе онтологии с формализацией в области медицинских знаний, на облачной платформе IACPaaS (Intellectual Applications, Control and Platform as a Service) — <https://iacpaas.dvo.ru/>, представляет собой электронный ресурс для получения информации о результатах КИ, сборниках СО и МА в соответствии со структурой, представленной следующими разделами [19]:

- «Международное непатентованное наименование ЛП» (МНН) или «Фиксированная комбинация МНН»;
- «Номер протокола клинического исследования или номер публикации»;
- «Область применения»;
- «Нозологии»;
- «Разделы медицины»;
- «Клиническое исследование»;
- «Данные об эффективности»;
- «Цель»;
- «Число пациентов»;
- «Ссылки на протокол исследования»;
- «Лекарственная форма, дозировка, правила приёма»;
- «Схема применения»:
 - МНН лекарственного препарата;

- категория ЛП в исследовании;
- лекарственная форма;
- дозировка;
- правила приёма;
- схема назначения;

- «Описание схемы применения»;
- «Критерии проведения КИ»:
 - критерии соответствия;
 - критерии включения;
 - критерии исключения;
- «Описание наблюдаемых эффектов»:
 - клинически значимый эффект;
- «Сборник системных обзоров и результатов метаанализа».

Поиск информации о КИ, результатах систематических обзоров и метаанализов для информационного сервиса «База данных клинических исследований лекарственных средств» осуществляется в мировых и российских информационных ресурсах — биомедицинской базе данных Американской национальной медицинской библиотеки MEDLINE, являющейся англоязычной текстовой базой данных медицинских и биологических публикаций Национального центра биотехнологической информации (National Center for Biotechnological Information, NCBI) — PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>); мировой библиографической базе биомедицинской литературы EMBASE издательства Elsevier (<https://www.elsevier.com/>); библиотеке международной некоммерческой организации, изучающей эффективность технологий здравоохранения «Кохрановское сотрудничество» — Cochrane Collaboration (<https://www.cochrane.org/>); электронных научных журналах российской Научной электронной библиотеки на платформе e-LIBRARY.RU (<https://elibrary.ru/>); российской научной электронной библиотеке КиберЛенинка (<https://cyberleninka.ru/>) [21—25].

Результаты

Научная информация о лекарственном препарате метаболического действия — тиоктовой (альфа-липоевой) кислоте представлена на основе современных гипотез о механизмах действия, эффективности и безопасности, изучении результатов КИ, систематических обзоров и метаанализа.

Тиоктовая или альфа-липоевая кислота представляет собой соединение карбоновой кислоты и циклического дисульфида и выполняет важнейшие биологические функции в организме. В качестве кофермента принимает участие в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты до ацетил-коэнзима А (ацетил-КоА) и альфа-кетоглутаровой кислоты до сукцинил-коэнзима А в митохондриальном матриксе при прохождении процесса окисления трикарбоновых кислот в цикле Кребса,

тем самым устраняя метаболический ацидоз и оказывая благоприятное влияние на углеводный обмен. Обладая положительным липотропным действием, обеспечивает передачу ацетата и жирных кислот из цитозоля клетки в среду матрикса митохондрий, в которой происходит их окисление. Альфа-липоевая кислота и её восстановленная форма обладают антиоксидантными свойствами (повышают уровень глутатиона, восстанавливают уровни других антиоксидантов — витаминов С и Е, способствуют нейтрализации свободных радикалов и ряда ксенобиотиков) [26—29].

Подробное описание химических и биологических свойств альфа-липоевой кислоты, как вещества, необходимого для процесса роста ряда бактерий представлено в работе *O'Kane DJ* в 1950 году [30].

Основополагающим международным клиническим исследованием стало рандомизированное клиническое исследование (РКИ) ALADIN [31] с участием 328 пациентов (завершили лечение 260 пациентов) с инсулинзависимым сахарным диабетом, получавших альфа-липоевую кислоту (АЛК) внутривенно в дозе 1200 мг (65 пациентов), 600 мг (63 пациента), 100 мг (66 пациентов) или плацебо (66 пациентов), на протяжении трёх недель. Симптомы полинейропатии (боль, жжение, парестезии и онемение) оценивали в начале исследования и при каждом посещении (2—5-й, 8—12-й и 15—19-й дни лечения). Кроме этого, подробно характеризовали болевой синдром согласно Гамбургскому списку прилагательных боли (*англ.* Hamburg Pain-Adjective List), Многомерному специфическому опроснику боли (*англ.* Multimodal Assessment Model of Pain). Степень инвалидизации по причине нейропатии оценивались до начала и на 19-й день фармакотерапии. Снижение количества баллов по критериям указанных шкал, характеризовавшее уменьшение симптомов поражения периферической нервной системы, через 19 дней на 30 % отмечено у 70,8 % в группе пациентов, получающих АЛК в дозе 1200 мг, у 82,5 % — 600 мг, и 65,2 % — 100 мг против 57,6 % — в группе плацебо. Наиболее эффективной признана доза препарата 600 мг по сравнению с плацебо ($p=0,002$). Показатели Гамбургского списка прилагательных боли были значительно снижены в группе АЛК 1200 мг и АЛК 600 мг по сравнению с плацебо через 19 дней ($p<0,01$) [31].

Современный метаанализ, выполненный *Ziegler D с соавт.* [32] из Научного Центра Диабета в Германии (*англ.* German Diabetes Research Institute at the Heinrich Heine University), включал 4 РКИ — ALADIN I, ALADIN III, SYDNEY, NATHAN II (1258 пациентов с диабетической полинейропатией). Группа лечения ($n=716$) получала внутривенно 600 мг АЛК, контрольная ($n=542$) — плацебо. Показано, что применение АЛК в течение трёх недель приводит к значимому улучшению клинической

картины при диабетической полинейропатии: достоверное уменьшение (более чем на 50 %) показателей Шкалы TSS (*англ.* Total Symptom Score), включающей боль, жжение, парестезии, онемение; и улучшению (более чем на 50 %) параметров Шкалы NIS (*англ.* Neuropathy Impairment Score) для исследований ALADIN III, SYDNEY, NATHAN II, оценивающих их мышечную силу, рефлексы, чувствительность. Частота ответа на лечение в группе лечения АЛК составила 52,7 %, плацебо — 36,9 % ($p<0,05$) [32].

В работе [33], выполненной группой учёных во главе с *Akbari M* из Центра Исследований Политики Здравоохранения ВОЗ Ширазского Университета Медицинских Наук Ирана (*англ.* Health Policy Research Center, Shiraz University of Medical Sciences), объединившей анализ 24 РКИ (1245 пациентов), доказано положительное влияние альфа-липоевой кислоты в дозе 200—1800 мг в сутки, назначенной на протяжении от 2 недель до 1 года, на показатели углеводного и липидного обмена у пациентов метаболическим синдромом. Отмечено достоверное снижение уровня глюкозы натощак (стандартное отклонение составило -0,54; 95 % доверительный интервал (ДИ) -0,89; -0,19; $p=0,003$), инсулина (стандартное отклонение -1,01; 95 % ДИ -1,70, -0,31; $p=0,006$), инсулинорезистентности (стандартное отклонение -0,76; 95 % ДИ -1,15, -0,36; $p<0,001$), уровня гликированного гемоглобина A_{1c} (стандартное отклонение -1,22; 95 % ДИ -2,01, -0,44; $p=0,002$), триглицеридов (стандартное отклонение — 0,58; 95 % ДИ -1,00, -0,16; $p=0,006$), общего холестерина (стандартное отклонение -0,64; 95 % ДИ, -1,01, -0,27; $p=0,001$), холестерина липопротеидов низкой плотности (стандартное отклонение -0,44; 95 % ДИ -0,76, -0,11; $p=0,008$). Отрицательного влияния АЛК на уровень холестерина липопротеидов высокой плотности обнаружено не было (стандартное отклонение 0,57; 95 % ДИ -0,14, 1,29; $p=0,11$) [33].

Работ, в которых представлена эффективность фармакотерапии алкогольной полинейропатии с применением альфа-липоевой (тиоктовой кислоты) высокой степени доказательности недостаточно: сложности, связанные с проведением подобных клинических исследований обусловлены медико-социальными причинами у пациентов с алкогольной зависимостью, затрудняющими лечение [9, 34].

Экспериментальные данные *in vivo* свидетельствуют о положительном влиянии препарата при токсическом и алкогольном поражении периферических нервов за счёт улучшения усвоения глюкозы нервными клетками, повышения концентрации глутатиона и мио-инозитола нервной системы, активизации фермента Na^+/K^+-ATP -азы, нормализации углеводного обмена и соотношения между никотинамидадениндинуклеотидом и его восстановленной формой, улучшения кровоснабжения нервной ткани [35, 36].

Обсуждение

Сравнительное исследование применения альфа-липоевой кислоты и тиамина, проведённое в Российском государственном медицинском университете (г. Москва), под руководством д. м. н., профессора *Шамалова Н.А.*, включало 60 пациентов с диагнозом алкогольной полинейропатии (мужчин — 43, женщин — 17, средний возраст составил 42,9 года, все участники были однородны по алкогольному анамнезу). Пациенты рандомизированы на две группы: основная — получала тиоктовую кислоту в дозе 300 мг 2 раза в сутки, внутривенно, на протяжении двух недель, и 300 мг 2 раза в сутки, внутрь, в течение последующих четырёх недель. Группе сравнения назначен тиамин в дозе 2 мг 2 раза в день внутривенно в течение двух недель, с последующим приёмом поливитаминов внутрь на протяжении четырёх недель. После окончания курса данной фармакотерапии у пациентов, получающих тиоктовую кислоту, зарегистрировано снижение выраженности нарушений поверхностной и глубокой чувствительности, измеряемых по Общей шкале неврологических симптомов, уменьшение трофических нарушений, «оживление» сухожильных рефлексов. Суммарное снижение количества баллов шкалы, свидетельствующее о восстановлении функционального состояния, отмечалось у 19 пациентов с наиболее тяжёлыми проявлениями полинейропатии. Анализ электронейромиографии показал повышение скорости проведения возбуждения по всем нервам на верхних и нижних конечностях. У пациентов группы сравнения, получавших тиамин, подобной положительной динамики не зарегистрировано [37].

Сходные результаты получены в современном отечественном исследовании тиоктовой кислоты описательного характера, проведённом группой учёных-неврологов Волгоградского государственного медицинского университета и Областной клинической больницы №1 г. Волгограда во главе с д. м. н., профессором *Курушиной О.В.* у 48 пациентов (мужчин — 31, женщин — 17). Показана эффективность АЛК в лечении полинейропатии алкогольной этиологии. О рандомизации и степени «ослепления» не сообщалось. Пациентам назначен препарат парентерально на протяжении 2 недель, а затем — внутрь на фоне полного отказа от алкоголя. У 89,6 % пациентов наблюдалось улучшение клинической картины заболевания в виде улучшения функции ходьбы, снижения болевого синдрома и онемения в нижних конечностях, у 4 пациентов (8,3 %) — восстановление поверхностной чувствительности в ногах. Практически у всех — отмечена нормализация биохимических показателей крови: билирубина, щелочной фосфатазы, липидного спектра [38].

Часть интерфейса электронного ресурса «База данных клинических исследований лекарственных средств» с данными о КИ препарата тиоктовая (альфа-липоевая) кислота представлена на рисунке.

Информационный сервис «База данных клинических исследований лекарственных средств» включает ресурсы, позволяющие профессионалам здравоохранения, принимающим участие в работе ЛЛО и Программы ОНЛП, провести оценку эффективности и безопасности ЛП на основании результатов КИ, СО и МА. Тиоктовая (альфа-липоевая) кислота показала своё положительное действие в КИ в виде улучшения клинического состояния пациентов и показателей неврологических шкал при проведении фармакотерапии диабетической и алкогольной полинейропатии. Согласно официальной инструкции по медицинскому применению ЛП, другие показания для тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты отсутствуют, в связи с чем препарат не может быть назначен для рутинной фармакотерапии незарегистрированных в инструкции патологий. Исследования высокого уровня доказательности по оценке влияния на «твёрдые» конечные точки — снижение числа фатальных осложнений и смертности — отсутствуют.

Рекомендации

Авторские рекомендации по рациональному назначению препаратов, содержащих тиоктовую (альфа-липоевую) кислоту включают следующие положения.

- Тиоктовая (альфа-липоевая) кислота в любых лекарственных формах (для внутривенного введения — в условиях стационара; для приёма внутрь — в амбулаторных медицинских организациях) должна назначаться только при наличии у пациента показаний, установленных в инструкции по медицинскому применению ЛП — подтверждённых диагнозов «диабетическая полинейропатия», «алкогольная полинейропатия», с учётом возможных противопоказаний, межлекарственных взаимодействий, рисков развития нежелательных реакций.
- **Рекомендации по внутривенному введению тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты.** Вводят внутривенно, капельно, в дозе 600 мг в сутки (600 мг концентрата для приготовления раствора для инфузий разводят 250 мл 0,9 % раствора натрия хлорида). Раствор является светочувствительным, в связи с чем требуется его защита от воздействий лучей света с помощью алюминиевой фольги. Длительность введения раствора должна занимать не менее 30 минут. Внутривенное введение тиоктовой кислоты не совместимо с применением металло-содержащих лекарственных средств (железо, кальций, магний, цисплатин) вследствие образования хелатных комплексов. При внутривенном введении тиоктовой кислоты запре-

База данных КИ_Бондарь Татьяна Сергеевна (редактирование) × Альфа-липовая (тиоктовая) кислота (редактирование) ×

инфо | поиск | связи | доступ | контекст | операции | файлы | языки | помощь

⚠ Инфорекурс не полон: от понятия 'База данных КИ_Бондарь Татьяна Сергеевна/Альфа-липовая (тиоктовая) кислота' отсутствует порождение по метаотношению к понятию 'Расчетный показатель эффективности, %'

Создан: 28.12.2020-12:46:08; изменён: 16.03.2021-14:01:10

✳ Метаинформации данного инфоресурса не сопоставлены контекстные условия

Статистика: число понятий - 194 (квота - 100 000); число отношений (внутренних и исходящих в другие ИР) - 193 (квота - 100 000); размер (байт) - 446 510 (квота - 25 000 000)

Код инфоресурса: 4639343626129738222

Автопорождение: включено

▼ База данных КИ_Бондарь Татьяна Сергеевна [Онтология базы данных клинических исследований лекарственных средств]

▼ Альфа-липовая (тиоктовая) кислота [МНН]

▼ Алкогольная полинейропатия: пути диагностики и терапии / О.В.Курушина, А.Е.Барулин, Е.П.Черноволенко [Номер протокола клинического исследования]

▼ Область применения

▼ Код МКБ

- ⊖ G00-G99 [код МКБ (сорт: строковое)]
- ⊖ G62.1 [код МКБ (сорт: строковое)]
- [код МКБ (сорт: строковое)]

▼ Нозологии

- ⊖ Алкогольная полинейропатия [нозологическая единица (сорт: строковое)]
- ⊖ Хронический алкоголизм [нозологическая единица (сорт: строковое)]
- [нозологическая единица (сорт: строковое)]

▼ Разделы медицины

- ⊖ Неврология [раздел медицины (сорт: строковое)]
- [раздел медицины (сорт: строковое)]

▼ Алкогольная полинейропатия: пути диагностики и терапии / О.В.Курушина, А.Е.Барулин, Е.П.Черноволенко [Клиническое исследование]

▼ Данные об эффективности

- ⊖ по результатам терапии 89,6% пациентов отметили улучшение общего состояния [Результат оценки эффективности, % (сорт: строковое)]
- ⊖ Наблюдение клинических эффектов применения Берлитиона при лечении АП [Цель клинического исследования (сорт: строковое)]
- ⊖ 48 [Количество пациентов (сорт: строковое)]

▼ Ссылки на протокол исследования

- ⊖ <https://cyberleninka.ru/article/n/alkogolnaya-polineypatiya-puti-diagnostiki-i-terapii/viewer> [ссылка (сорт: строковое)]
- [ссылка (сорт: строковое)]

▼ Лекарственная форма, дозировка, правило приема, схема

▼ 1 [Схема применения]

- ▼ раствор [МНН лекарственного препарата]
- ⊖ ЛП основной (тип: строковое)

Рис. Часть интерфейса электронного ресурса «База данных клинических исследований лекарственных средств» (ДВО РАН) с примером введенных данных о клинических исследованиях тиоктовой (альфа-липовой) кислоты

Fig. Part of the interface of the electronic resource «Database of clinical trials of medicines» (FEB RAS) with an example of the entered data on the clinical trials thioctic (alpha-lipoic) acid

Источник: Елисеева Е.В. и соавт., 2021 год

Source: Eliseeva EV et al., 2021

щается одновременно использовать растворы глюкозы (декстрозы), фруктозы, раствор Рингера, растворы веществ, которые реагируют с дисульфидными ($-S-S-$) и сульфгидрильными ($-SH-$) группами. Длительность курса фармакотерапии внутривенно составляет от 2 до 4 недель. В дальнейшем пациенту рекомендован переход на приём препарата внутрь.

- **Рекомендации по приёму тиоктовой (альфа-липовой) кислоты внутрь.** Тиоктовую (альфа-липовую) кислоту для приёма внутрь (в капсулах или таблетках) необходимо принимать утром в дозе 600 мг, за 30 минут до завтрака. Препарат не сочетается с молочными продуктами и лекарствами, содержащими металлы, по причине связывания и образования хелатных комплексов. В течение всего курса назначения тиоктовой (альфа-липовой) кислоты внутрь приём пищи, содержащей молочные продукты, и введение металлосодержащих ЛП (препараты железа, кальция, магния; цисплатин) необходимо перенести на вторую половину дня.

- **Рекомендации для пациентов сахарным диабетом.** Применение тиоктовой (альфа-липовой) кислоты на фоне инсулина или пероральных гипогликемических средств при сахарном диабете может привести к развитию гипогликемии, в связи с чем в ряде случаев рекомендуется уменьшать дозу антидиабетических препаратов при постоянном мониторинге содержания глюкозы крови. В случае развития признаков гипогликемии (головокружение, головная боль, тошнота, нарушение зрения, избыточное потоотделение) необходимо немедленно прекратить введение тиоктовой (альфа-липовой) кислоты.
- **Рекомендации для пациентов с алкогольной полинейропатией.** Приём алкоголя на фоне назначения тиоктовой кислоты и в перерывах между курсовым лечением должен быть полностью исключён. Этиловый спирт снижает действие препарата и является этиологической причиной развития и прогрессирования алкогольной полинейропатии.

- **Противопоказания к применению:**
 - указания на гиперчувствительность к тиоктовой (альфа-липоевой) кислоте;
 - беременность;
 - лактация;
 - возраст до 18 лет.

Относительным противопоказанием является возраст старше 75 лет. Назначение должно осуществляться с учётом соотношения — польза от применения препарата / риск развития НР, в минимально эффективных терапевтических дозах.

- **Лекарственная безопасность**
- Описаны случаи передозировки тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты при приёме в дозе 10—40 г, сопровождающиеся признаками серьёзной интоксикации: головная боль, тошнота, рвота, психомоторное возбуждение; генерализованные судороги; нарушения кислотно-основного равновесия (лактоацидоз); развитие гипогликемического состояния вплоть до перехода в гипогликемическую кому; острый некроз скелетной мускулатуры; синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания; гемолиз; супрессия костного мозга; синдром полиорганной недостаточности.
- При внутривенном быстром введении тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты возможно повышение внутричерепного давления с ощущением тяжести в голове. Для предупреждения данного явления рекомендовано медленное введение.
- Приём внутрь может сопровождаться тошнотой и рвотой. Для профилактики необходимо запивать таблетку или капсулу полным стаканом кипяченой воды комнатной температуры (пить медленными глотками). В течение 30 минут после приёма — находиться в положении сидя или стоя (не лежать).
- Описаны реакции гиперчувствительности (аллергические реакции). При возникновении зуда, гиперемии кожных покровов, удушья введение тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты необходимо прекратить.

Заключение и выводы

- Электронный сервис «База данных клинических исследований лекарственных средств» — ресурс, разработанный для получения профессионалами здравоохранения доказательной лекарственной информации на основе анализа масштабных международных и российских клинических исследований о препаратах, актуальных для льготного лекарственного обеспечения, одним из которых является тиоктовая (альфа-липоевая) кислота;

- Проведение поиска и структурированного анализа современной информации о лекарственном препарате метаболического действия — тиоктовая (альфа-липоевая) кислота показали его наибольшую эффективность в отношении клинического улучшения и восстановления показателей неврологических шкал при полинейропатиях диабетического и алкогольного генеза.
- Показаниями по применению всех лекарственных форм тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты, зарегистрированными в инструкции, являются алкогольная и диабетическая полинейропатии, в связи с чем использование данного ЛП при других заболеваниях не рекомендовано.
- Авторские рекомендации по рациональному применению тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты содержат приведённые ниже положения:
 - назначение лекарственного препарата с метаболическим действием тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты необходимо проводить с учётом показаний, режимов дозирования, длительности курса фармакотерапии, противопоказаний, данных о лекарственной эффективности и безопасности, содержащихся в инструкции по медицинскому применению;
 - назначение тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты требует оценки соотношения «польза / риск фармакотерапии»;
 - рутинное использование препарата, а также назначение «вне инструкции» должны быть исключены;
 - фармакотерапия с применением тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты должна осуществляться на фоне мониторинга их эффективности и безопасности в каждом клиническом случае.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие потенциального конфликта интересов в связи с данной работой.

Участие авторов. Елисеева Е.В. — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, редактирование, финальное утверждение рукописи; Манеева Е.С. — разработка модели, сбор, анализ и интерпретация результатов, написание текста, редактирование; Грибова В.В. — разработка архитектуры проекта и его алгоритма, контроль разработки онтолого-ориентированной базы; Окунь Д.Б. — разработка онтолого-ориентированной базы, оценка корректности наполнения базы; Савицкая Д.В. — разработка архитектуры проекта и его алгоритма, участие в разработке базы данных

Исследование выполнено при частичной финансовой поддержке РФФИ №18-29-03131.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ
ABOUT THE AUTORS**Елисева Екатерина Валерьевна**

ORCID ID: 0000-0001-6126-1253

SPIN-код: 1332-1667

д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии, проректор ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Владивосток, Россия

Манеева Елена Сергеевна**Автор, ответственный за переписку**

e-mail: alena_nice_angel@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-2582-0705

SPIN-код: 7346-3385

к. м. н., ассистент кафедры общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Владивосток, Россия

Грибова Валерия Викторовна

ORCID ID: 0000-0001-9393-351X

SPIN-код: 7481-5878

д. т. н., зам. директора по научной работе ИАПУ ДВО РАН, Владивосток, Россия

Окунь Дмитрий Борисович

ORCID ID: 0000-0002-6300-846X

SPIN-код: 8390-2749

к. м. н., н. с. лаборатории интеллектуальных систем ИАПУ ДВО РАН, Владивосток, Россия

Савицкая Динна Владимировна

ORCID ID: 0000-003-0269-5291

SPIN-код: 8928-6822

Патентовед ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Владивосток, Россия

Eliseeva Ekaterina V.

ORCID ID: 0000-0001-6126-1253

SPIN code: 1332-1667

Dr. Sci. (Med.), professor, Head of Department of General and Clinical Pharmacology, Vice-rector, FSBEI HE PSMU MOH Russia, Vladivostok, Russia

Maneeva Elena S.**Corresponding author**

e-mail: alena_nice_angel@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-2582-0705

SPIN code: 7346-3385

PhD in Medicine, Assistant of Department of General and Clinical Pharmacology, FSBEI HE PSMU MOH Russia, Vladivostok, Russia

Gribova Valeriya V.

ORCID ID: 0000-0001-9393-351X

SPIN code: 7481-5878

D. Sci. in Technical Sciences, Research Deputy Director, IACP FEB RAS, Vladivostok, Russia

Okun Dmitry B.

ORCID ID: 0000-0002-6300-846X

SPIN code: 8390-2749

PhD in Medicine, scientific employee laboratory intelligent systems, IACP FEB RAS, Vladivostok, Russia

Savitskaya Dinna V.

ORCID ID: 0000-003-0269-5291

SPIN code: 8928-6822

Patent Scientist FSBEI HE PSMU MOH Russia, Vladivostok, Russia

Литература / References

1. Тельнова Е.А. Программе ДЛО-ОНЛС — 10 лет // *Вестник Росздравнадзора*. 2016;(5):143-147. [Telnova EA. Extensive Drug Coverage — ONLS Program is 10 years. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2016;(5):143-147. (In Russ).]

2. Тельнова Е.А. Эксперимент, опередивший время: о московском эксперименте по изменению (упорядочению) оплаты за лекарственные средства, отпущенные по льготным рецептам // *Ремедиум*. 2019;(10):70-75. [Telnova EA. Experiment ahead of time: about the Moscow experiment on preferential drug provision. *Remedium*. 2019;(10):70-75. (In Russ).] DOI: 10.21518/1561-5936-2019-10-70-75

3. Хабриев Р.У., Суходолов А.П., Спасенников Б.А. и др. Система принятия решений в программе льготного лекарственного обеспечения // *Известия Байкальского государственного университета*. 2018;28(1):6-11. [Khabriev RU, Sukhodolov AP, Spasennikov BA et al. The decision-making system in the Program of Subsidized Pharmaceutical Provision. *Izvestiya Baykal'skogo gosudarstvennogo universiteta = Bulletin of Baikal State University*. 2018;28(1):6-11. (In Russ).] DOI: 10.17150/2500-2759.2018.28(1).6-11

4. Спасенников Б.А., Безмельницкая Л.Ю. Проблемы льготного лекарственного обеспечения // *Актуальные проблемы медицины и биологии*. 2018;(3):58-62. [Spasennikov BA, Bezmelnitsyna LYu. Problems of preferential medicinal provision. *Actual problems of medicine and biology*. 2018;(3):58-62. (In Russ).] DOI: 10.24411/2587-4926-2018-10041

5. Шуматов В.Б., Крукович Е.В., Черная И.П. и др. Развитие сервисного менеджмента как условие успешной модернизации сферы здравоохранения // *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2015;(1):5-10. [Shumatov VB, Krukovich EV, Chernaya IP et al. Development of service management as a condition for the successful modernization of healthcare. *Pacific Medical Journal*. 2015;(1):5-10. (In Russ).]

6. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 12 октября 2019 г. №2406. [Order of the Government of the Russian Federation No.

2406 of October 12, 2019. (In Russ).] Доступно по: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72761778/>. Ссылка активна на 15.02.2021.

7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тиоктовая кислота (концентрат для приготовления раствора для инфузий) [Электронный ресурс] [Instructions for the use of a medicinal product for medical use Thiocctic Acid (concentrate for the preparation of solution for infusions) [Electronic resource]. (In Russ).] Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=55996bbe-9870-47e8-bd6e-04b6bb044e96&t= Ссылка активна на 15.02.2021.

8. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тиоктовая кислота (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) [Электронный ресурс] [Instructions for the use of a medicinal product for medical use Thiocctic Acid (film-coated tablets) [Electronic resource]. (In Russ).] Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=204133d4-135b-4a8d-9145-903028c85dfb&t= Ссылка активна на 15.02.2021.

9. Неврология. Национальное руководство. Краткое издание / Под ред. Гусева Е.И., Коновалова А.Н., Гехт А.Б. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. — 688 с. [Nevrologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie. Ed by Gusev EI, Konovalov AN, Gekht AB. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. (In Russ).]

10. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. — 9-й выпуск (дополненный). — М.; 2019. — 145 с. [Algoritmy specializirovannoi medicinskoj pomoshhi bol'nym sakharnym diabetom / Ed by Dedov II, Shestakova MV, Majorova AYu. — 9-1 vyppusk (dopolnennyy). Moscow; 2019. (In Russ).] DOI: 10.14341/DM221S1

11. Склярченко О.В., Сорокиных В.А., Кошкарева З.В. и др. Комплексное консервативное лечение шейно-плечевого синдрома у больных

- с остеохондрозом шейного отдела позвоночника [интернет] // *Современные проблемы науки и образования*. 2018;(2). [Sklyarenko OV, Sorokovikov VA, Koshkareva ZV et al. Complex conservative treatment of cervico-brachial syndrome in patients with osteochondrosis of the cervical spine [internet]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2018;2 (In Russ).] Доступно по: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27459>. Ссылка активна на 15.02.2021.
12. Шавловская О.А. Тиоктовая кислота: антиоксидантная терапия неврологических заболеваний // *РМЖ*. 2014;(13):960-965. [Shavlovskaya OA. Tioktovaya kislota: antioksidantnaya terapiya neurologicheskikh zabolevaniy. *RMJ*. 2014;13:960-965. (In Russ).]
13. Архипов В.В., Городецкая Г.И., Журавлева М.В. и др. Влияние вспомогательных веществ на эффективность и безопасность препаратов тиоктовой кислоты // *РМЖ*. 2016;(26):1788-1794. [Arkhipov VV, Gorodetskaya GI, Zhuravleva MV et al. The effect of adjuvants on the efficacy and safety of thioctic acid preparations. *RMJ*. 2016;(26):1788-1794 (In Russ).]
14. Спирина Н.Н., Спирин Н.Н., Бойко А.Н. Эндотелиальная дисфункция при рассеянном склерозе // *Медицинский совет*. 2015;(18):68-72. [Spirina NN, Spirin NN, Bojko AN. Endothelial dysfunction in multiple sclerosis and management options using alpha-lipoic acid. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(18):68-73. (In Russ).] DOI: 10.21518/2079-701X-2015-18-68-73
15. Калининченко С.Ю., Ворслов Л.О., Курникова И.А. и др. Современный взгляд на возможности применения альфа-липоевой кислоты // *Эффективная фармакотерапия. Урология*. 2012;(1):54-58. [Kalinichenko SYu, Vorslov LO, Kurnikova IA et al. Sovremennyy vzglyad na vozmozhnosti primeneniya al'fa-lipoevoi kisloty. *Effektivnaya farmakoterapiya. Urologiya*. 2012;(1):54-58. (In Russ).]
16. Полипрагматизм в клинической практике: проблема и решения: учебное пособие / Под ред. Сычева Д.А. — М.: ГБОУ ДПО РМАПО; 2016. [Polipragmatizma v klinicheskoi praktike: problema i resheniya: uchebnoe posobie. Ed by Sychev DA. Moscow: GBOU DPO RMAPO; 2016. (In Russ).]
17. Зырянов С.К. Совершенствование системы фармаконадзора: роль медицинского сообщества [интернет]. Международная конференция «Фармаконадзор. Современные вызовы и возможности», Москва, Россия, 10 октября 2018 г. [интернет]. [Zyryanov SK. Sovershenstvovanie sistemy farmakonadzora: rol' medicinskogo soobshhestva [internet]. Mezhdunarodnaya konferenciya «Farmakonadzor. Sovremennyye vyzovy i vozmozhnosti», Moskva, Rossiya, 10 oktyabrya 2018 g. (In Russ).] Доступно по: <https://roszdravnadzor.gov.ru/i/upload/images/2018/7/19/1532014369.12397-1-25054.pdf>. Ссылка активна на 15.02.2021.
18. Кузьмина А.В., Асецкая И.Л., Поливанов В.А. и др. Медицинские ошибки при применении лекарственных препаратов в практическом здравоохранении // *Практическая пульмонология*. 2016;(3):76-83. [Kuzmina AV, Aseckaya IL, Polivanov VA et al. Medication Errors in Clinical Practice. *Practical Pulmonology*. 2016;(3):76-83. (In Russ).]
19. Федеральное Руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XVII. — М.: Видокс; 2017. [Federal'noe Rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema). Vypusk XVII. Moscow: Vidoks; 2017. (In Russ).]
20. iacpaas.dvo.ru/ [интернет]. Облачная платформа для разработки, управления и удаленного использования интеллектуальных облачных сервисов: IACPaaS. Доступ по: <https://iacpaas.dvo.ru/> Ссылка активна на 15.02.2021.
21. National Library of Medicine National Institutes of Health [Internet]. — [cited 2021 February 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
22. Dutch publishing and analytics company specializing in scientific, technical, and medical content ELSEVIER [Internet]. — [cited 2021 February 15]. Available from: <https://www.elsevier.com/>
23. Cochrane (organization) [Internet]. — [cited 2021 February 15]. Available from: <https://www.cochrane.org/>
24. e-LIBRARY.RU [интернет]. Научная электронная библиотека: e-LIBRARY.RU. Доступ по: <https://www.elibrary.ru/defaultx.asp?session=off>. Ссылка активна на 15.02.2021.
25. КиберЛенинка [интернет]. Научная электронная библиотека: КиберЛенинка. Доступ по: cyberleninka.ru. Ссылка активна на 15.02.2021.
26. Клиническая фармакология: Национальное руководство / Под ред. Белоусова Ю.Б., Кукуца В.Г., Лепехина В.К., Петрова В.И. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. — 976 с. [Klinicheskaya farmakologiya: Nacional'noe rukovodstvo. Ed by Belousov YuB, Kukes VG, Lepakhin VK, Petrov VI. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. (In Russ).]
27. Тутельян В.А., Махова А.А., Погожева А.В. и др. Липоевая кислота: физиологическая роль и перспективы клинического применения // *Вопросы питания*. 2019;88(4):6-11. [Tutelyan VA, Makhova AA, Pogozheva AV et al. Lipoic acid: physiological role and prospects for clinical application. *Voprosy pitaniya [Problems of Nutrition]*. 2019;88(4):6-11. (In Russ).] DOI: 10.24411/0042-8833-2019-10035
28. Белоусов Ю.Б., Афанасьева Е.В., Белоусов Д.Ю. и др. Применение тиоктовой кислоты в терапии диабетической полинейропатии // *Качественная клиническая практика*. 2011;(1):85-91. [Belousov YuB, Afanasyeva EV, Belousov DYu et al. Primenenie tioktovoj kisloty v terapii diabeticheskoy polinejropatii. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2011;(1):85-91. (In Russ).]
29. Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Альфа-липоевая кислота в лечении диабетической полинейропатии // *Журнал неврологии и психиатрии*. 2018;(1):103-109. [Chukanova EI, Chukanova AS. Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy. *Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;(1):103-109. (In Russ).] DOI: 10.17116/jnevro20181181103-109
30. O'Kane DJ. Influence of the Pyruvate Oxidation Factor on the oxidative metabolism of glucose by *Streptococcus faecalis*. *Journal of Bacteriology*. 1950;60(4):449-58.
31. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia*. 1995;38(12):1425-33.
32. Ziegler D, Nowak H, Kempler P et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabetic Medicine*. 2004;21(2):114-21. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2004.01109.x
33. Akbari M, Ostadmohammadi V, Lankarani KB et al. The effects of alpha-lipoic acid supplementation on glucose control and lipid profiles among patients with metabolic diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolism*. 2018;87:56-69. DOI:10.1016/j.metabol.2018.07.002
34. Емельянова А.Ю., Зиновьева О.Е. Алкогольная полиневропатия: клинико-патогенетические варианты, принципы диагностики и лечения // *Эффективная фармакотерапия. Неврология*. 2015;(13):28-36. [Yemelyanova AYu, Zinovyeva OYe. Alcoholic Polyneuropathy: Clinical and Pathogenetical Types, Diagnostic Principles and Treatment. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya*. 2015;13:28-36 (In Russ).]
35. Mehta S, Sudan P, Bhardwaj S et al. Alcoholic neuropathy and remedies. *Journal of Innovations in Pharmaceuticals and Biological Sciences*. 2016;3(2):66-70.
36. Chopra K, Tiwari V. Alcoholic neuropathy: possible mechanisms and future treatment possibilities. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2012;73(3):348-362. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2011.04111.x
37. Шамалов Н.А., Стаховская Л.В., Алехин А.В. и др. Диабетическая и алкогольная полинейропатии // *Врач*. 2005;(11):13-15 [Shamalov NA, Stakhovskaya LV, Alekhin AV et al. Diabeticheskaya i alkohol'naya polinejropatii. *Vrach*. 2005;(11):13-15. (In Russ).]
38. Курушина О.В., Барулин А.Е., Черноволенко Е.П. Алкогольная полинейропатия: пути диагностики и терапии // *Медицинский совет*. 2019;(1):58-63. [Kurushina OV, Barulin AE, Chernovolenko EP. Alcoholic polyneuropathy: ways of diagnostics and therapy. *Meditsinsky Sovet*. 2019;(1):58-63. (In Russ).] DOI: 10.21518/2079-701X-2019-1-58-63