

Фармакоэкономический анализ применения противопаркинсонических препаратов в режиме монотерапии на ранних стадиях болезни Паркинсона

Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В., Ефремова Е.А.

ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва, www.HealthEconomics.ru

Введение

Болезнь Паркинсона (БП) — хроническое прогрессирующее заболевание головного мозга, преимущественно связанное с дегенерацией дофаминергических нейронов чёрной субстанции с накоплением в них белка α -синуклеина и образованием особых внутриклеточных включений (тельца Леви), которое проявляется сочетанием гипокинезии с ригидностью, тремором покоя и постуральной неустойчивостью, а также широким спектром немоторных проявлений (психических, вегетативных, сенсорных и др. (G20 — код по МКБ-10) [10].

По данным российского сплошного эпидемиологического исследования (2003 г.) распространённость БП составляет 139,9 человек на 100 000 населения (среди лиц старше 40 лет — 268,2 на 100 000 населения). Заболеваемость БП составила 16,3 на 100 тыс. населения в год [12].

Среди лиц старше 60 лет распространённость достигает 1%, а среди лиц старше 80 лет — 4% [12].

Соотношение мужчин и женщин среди пациентов с БП в среднем составляет 1,46 [12].

В течение нескольких десятилетий в арсенале врачей для терапии БП были препараты леводопы, однако их длительный приём неизбежно приводит к появлению двигательных флуктуаций и лекарственных дискинезий. В среднем частота моторных флуктуаций возрастает на 10% в год при длительной леводопотерапии [24]. Более того, согласно последним данным литературы, моторные флуктуации (колебания двигательной активности) и лекарственные дискинезии (непроизвольные движения) диагностируются на более ранних этапах лечения, если для их выявления используются специальные шкалы. Так, в течение двухлетнего периода лечения больных БП леводопой «истощение» эффекта дозы наблюдается в 38—50% случаев, феномен «включения—выключения» — в 5—10%, а лекарственные дискинезии — в 30%. Частота двигательных флуктуаций зависит и от

стадии БП: на I стадии заболевания она составляет 10% случаев, на II стадии — 38%, а на III стадии — 50%. Патогенетическими факторами развития моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий являются: пульсирующая нефизиологическая стимуляция дофаминовых рецепторов, отражающая колебания концентрации леводопы в плазме; утрата буферной функции нигростриарных нейронов; нарушение способности сохранившихся нигростриарных нейронов к захвату, депонированию леводопы и синтезу из неё дофамина; изменение функции постсинаптических дофаминовых рецепторов [24].

В настоящее время считается, что раннее назначение симптоматической терапии оказывает благоприятное влияние в отношении ближайшего и долгосрочного улучшения двигательных симптомов (моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий) и качества жизни больных. Начало лечения сразу после диагностики заболевания рассматривается как более перспективная и эффективная стратегия фармакотерапии БП [24].

При выборе противопаркинсонического препарата учитывают многие факторы: возраст больного, степень тяжести заболевания, наличие или отсутствие когнитивных расстройств, сопутствующие заболевания, стоимость лечения, социально-экономические факторы. Традиционно терапия ранних стадий начинается с назначения агонистов дофаминовых рецепторов (АДР), амантадинов, реже ингибиторов моноаминоксидазы (МАО), холинолитиков.

К самому старейшему классу противопаркинсонических препаратов, применяемых с конца XIX века, относятся антихолинергические средства (холинолитики). В настоящее время они обычно назначаются относительно молодым пациентом (до 55 лет) с дрожательными формами БП при сохранении когнитивных функций. Холинолитики незначительно влияют на ригидность и акинезию, постуральную нестабильность. Побочные эффекты при применении этой группы лекарственных средств

встречаются значительно чаще (галлюцинации, дезориентация, нарушение аккомодации, повышение внутриглазного давления, задержка мочеиспускания, тахикардия и др.), чем при применении других препаратов.

Амантадины увеличивают синтез дофамина и его высвобождение в синаптическую щель, вызывают торможение обратного захвата дофамина и, кроме того, обладают незначительным холинолитическим эффектом. Однако влияние на основные симптомы БП у амантадинов незначительное при их назначении в виде монотерапии.

Ингибиторы МАО типа В блокируют фермент, вызывающий окислительное расщепление моноаминов, в результате чего увеличивается количество дофамина в нейронах.

С 1971 г. в качестве терапии больных БП применяются АДР, которые благодаря своим химическим свойствам напрямую стимулируют дофаминовые рецепторы, воспроизводя эффект дофамина [24]. Исторически они сначала назначались больным БП в качестве дополнения к леводопе, однако в дальнейшем было установлено, что на ранних стадиях АДР обладают сопоставимым по эффективности с леводопой эффектом. Кроме того, их раннее назначение приводит к уменьшению риска возникновения моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий. Они эффективно контролируют основные симптомы БП, в том числе и тремор, уменьшают выраженность депрессии и тревоги, которые часто сопутствуют БП.

Современная терапия БП позволяет эффективно контролировать симптомы заболевания, но при этом не способна остановить или предотвратить дальнейшее повреждение дофаминсодержащих клеток. Проблема фармакотерапии БП связана с необходимостью длительной стимуляции высвобождения дофамина для снижения риска развития моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий. В этой связи, поиск новых возможностей лечения был направлен на создание длительнодействующих препаратов с большим периодом полувыведения и пролонгированным высвобождением [13].

Период полувыведения из плазмы крови ($T_{1/2}$) АДР последнего поколения в 3—4 раза превышает период стандартных препаратов леводопы. Это обеспечивает более продолжительную, близкую к физиологическим условиям стимуляцию дофаминовых рецепторов, предупреждает или уменьшает выраженность уже развившихся двигательных флуктуаций и лекарственных дискинезий, связанных с колебанием уровня леводопы в крови и изменением чувствительности рецепторов [24].

В последнее время в России регуляторные органы требуют не только подтверждение клинической эффективности и безопасности, но и фармакоэкономической целесообразности применения препаратов.

Цель анализа

Целью данного анализа являлась оценка фармакоэкономических показателей эффективности, полезности и выгоды затрат у пациентов с болезнью Паркинсона при применении противопаркинсонических препаратов в режиме монотерапии.

Задачи анализа

Задачи анализа включали в себя:

1. Анализ литературных источников.
2. Анализ российского рынка противопаркинсонических препаратов.
3. Описание перспективы применения.
4. Описание целевой популяции.
5. Описание временного горизонта анализа.
6. Выбор препаратов сравнения и описание сравниваемых стратегий лечения.
7. Определение критериев эффективности сравниваемых стратегий лечения.
8. Разработка методологии фармакоэкономического анализа.
9. Проведение дисконтирования полученных результатов.
10. Проведение анализа эффективности затрат (CEA).
11. Проведение анализа полезности затрат (CUA).
12. Оценка фармакоэкономической целесообразности.
13. Анализ чувствительности полученных результатов.

Методология анализа

Анализ литературных источников. Нами был проведён анализ литературных источников, посвящённых клиническому и фармакоэкономическим исследованиям по БП в следующих базах данных: PubMed, Current Contents, EMBASE, the Cochrane Database of Systematic Reviews, www.elibrary.ru. Ключевыми словами для поиска информации были следующие: *cost-effectiveness*, *cost-utility*, *QALY*, *Parkinson*, *UPDRS*, *фармакоэкономика*, *фармакоэкономический анализ*, *клинико-экономический анализ*, *Паркинсон*.

Анализ российского рынка противопаркинсонических препаратов. При анализе данных о рынке препаратов для лечения БП была использована база данных аналитической компании IMS Health за 2012 г. [3].

Перспектива применения. Влияние на состояние здоровья и стоимость лечения БП были рассчитаны с точки зрения лиц, причастных к лечению БП или лиц, принимающих решение о возмещении затрат пациентам и их родственникам на противопаркинсонические препараты: организаторов здравоохранения, клинических фармакологов, главных специалистов, невропатологов, психиатров и пр.

Целевая популяция. Вновь диагностированные пациенты с БП на ранних стадиях по функциональной клинической шкале *Hoehn* и *Yahr* (НУ I—III стадия),

старше 60 лет, которым показано назначение монотерапии противопаркинсоническими препаратами (1-я линия терапии).

Временной горизонт. Модель анализа охватывает интервал равный 1 году.

Препараты сравнения. При выборе препаратов сравнения мы ориентировались на:

- современные препараты;
- доказанную клиническую эффективность и безопасность.

Критерий эффективности. Клинический эффект противопаркинсонических препаратов оценивался в проценте пациентов, ответивших на лечение.

Критерии полезности (утилитарности). Общественный, направленный на здоровье эффект противопаркинсонических препаратов оценивался по количественной шкале UPDRS — Unified Parkinson's Disease Rating Scale, части II (дневная активность) и III (степень выраженности двигательных нарушений — моторика) [1].

Методология фармакоэкономического анализа. При проведении фармакоэкономического анализа был использован Отраслевой стандарт «Клинико-экономического исследования» [15], который включал анализ эффективности затрат (CEA), анализ полезности затрат (CUA), дисконтирование, анализ фармакоэкономической целесообразности, анализ чувствительности. Все экономические анализы выполнены в программе MS Excel, 2010.

Стоимость терапии побочных эффектов. В фармакоэкономическом анализе была учтена стоимость развивающихся при терапии побочных эффектов.

Дисконтирование. Дисконтирование исходов и затрат не проводилось, т.к. временной горизонт анализа не превысил 1 год [27].

Анализ эффективности затрат (CEA). Так как у сравниваемых стратегий лечения БП разные показатели эффективности и затрат был проведён анализ показателя эффективности затрат (cost-effectiveness ratio — CER) для каждого препарата. Доминирующей стратегией считалась та, у которой был наименьший показатель CER, рассчитанный по следующей формуле:

$$CER = DC \div Ef$$

где

DC — прямые медицинские затраты на лечение 1 больного;

Ef — эффективность, выраженная в % ответивших на лечение.

Анализ полезности затрат (CUA). Показатель «полезности затрат» (CUR — cost-utility ratio) рассчитывали по следующей формуле:

$$CUR = DC \div Ut$$

где

DC — прямые медицинские затраты на лечение 1 больного;

Ut — показатель полезности или утилитарности, выраженный в баллах по шкале UPDRS части II и III.

Фармакоэкономическая целесообразность. Для определения экономической целесообразности применения сравниваемых стратегий лечения БП был использован установленный «порог готовности общества платить» (wtR — willingness to pay ratio) [критерий фармакоэкономической целесообразности — cost-effectiveness threshold], рассчитанный как размер трёхкратного ВВП на душу населения РФ, который в 2012 г. составлял: 62 356,9 млрд. руб. ÷ 143 056,4 тыс. человек = 435 890 руб./чел./год × 3 = 1 307 670 руб. [9, 14, 25, 26]. Применительно к данному фармакоэкономическому анализу wtR отражает ту сумму, которую общество готово потратить на достижение терапевтического эффекта от применения противопаркинсонических препаратов. Интерпретируется порог следующим образом: применение препарата с показателем CER, выраженным в рублях, и не превосходящем wtR, является экономически эффективным в рамках системы лекарственного возмещения в РФ [11].

В результате wtR-анализа, можно сделать вывод о том, является ли та или иная альтернативная стратегия лечения БП фармакоэкономически целесообразной при используемом нами пороге wtR.

Анализ чувствительности. Для проведения анализа чувствительности мы пошагово (±5%) увеличивали и уменьшали стоимости, эффективность (% ответивших на лечение) и полезность (баллы по шкале UPDRS) до ±25%, что приводило к соответствующим изменениям показателей CER и CUR.

Экономические показатели. Все расчёты выполнены в рублёвых ценах 2013 года (условный курс руб./\$ США = ³⁰/). Окончательные расчёты выражены в показателях CER и CUR.

Основные результаты анализа

Анализ российского рынка противопаркинсонических препаратов

При анализе данных о рынке препаратов для лечения БП была использована база данных аналитической компании IMS Health за 2012 г. [3]. При анализе было выявлено, что ¼ рынка по уровню продаж в денежном выражении приходится на Проноран® (прибедил) — 26,80% (рис. 1).

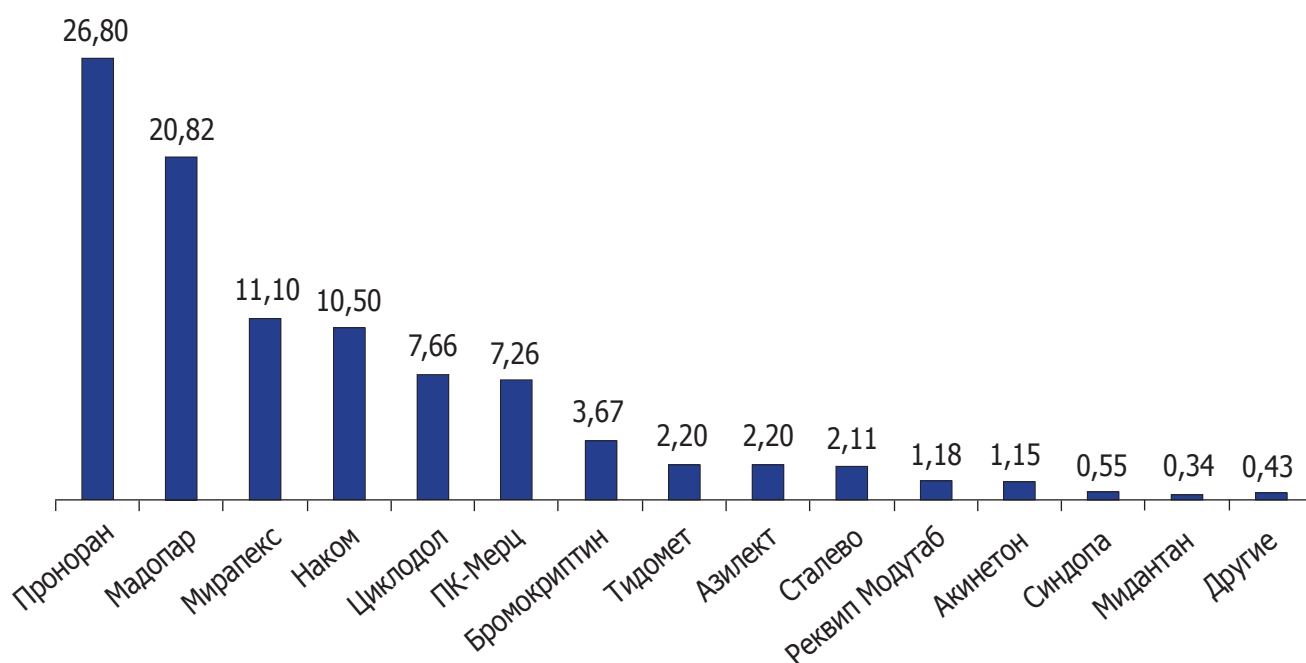


Рис. 1. Объем продаж противопаркинсонических препаратов в денежном выражении, % (РФ, 2012 г.) [3]

Выбор препаратов для сравнительного фармакоэкономического анализа

Агонисты дофаминовых рецепторов. Открытие АДР обеспечило новую важную фармакотерапевтическую стратегию при лечении БП. Агонисты обладают способностью непосредственно стимулировать дофаминовые рецепторы в головном мозге, при этом вызывают селективную стимуляцию разных подтипов рецепторов. Фармакологический эффект препаратов этого класса осуществляется в «обход» дегенерирующих нигростриарных нейронов и не связан с превращением леводопы в дофамин (ДА).

АДР представляют собой разнородную по химическому составу группу препаратов. Эффект АДР зависит от типа ДА-рецепторов, с которыми они взаимодействуют. Традиционно выделяют два основных типа ДА-рецепторов (D_1 и D_2), а в последние годы с помощью молекулярно-генетических методов исследования удалось выявить не менее 5 подтипов рецепторов, при этом некоторые из них имеют фармакологические свойства D_1 -рецепторов (D_1 , D_5), другие — свойства D_2 -рецепторов (D_2 , D_3 , D_4). Подтипы ДА-рецепторов отличаются разной локализацией на пре- и постсинаптических мембранах и разной чувствительностью к эндогенному ДА и к АДР.

Рецепторы подтипа D_2 локализуются на холинергических и ГАМК-ергических нейронах стриатума и на ДА-нейронах чёрной субстанции. Рецепторы подтипа D_1 расположены на стриарных нейронах, дающих проекции на ретикулярную часть чёрной субстанции. Противопаркинсонический эффект связан со стимуляцией D_2 -рецепторов. Дофаминергические нейроны имеют пресинаптические ауторецепторы, влияющие на активность нейрона, синтез и высвобождение ДА. Их роль выполняют D_2 - и D_3 -рецепторы. Предполагается, что с активацией именно этих рецепторов связан нейропротекторный эффект АДР. Функция D_4 - и D_5 -рецепторов остаётся неизвестной. Некоторые из АДР повышают умственную работоспособность, память, внимание за счёт избирательного взаимодействия с D_2/D_3 -рецепторами мезолимбической системы и уменьшения разрушения ДА в лобной коре.

Существуют значительные различия между агонистами в продолжительности периода полувыведения в плазме крови, связывания с норадренергическими и серотонинергическими рецепторами.

Прямых сравнительных исследований эффективности различных АДР не проводилось, что затрудняет выявление их специфических свойств.

Действие АДР на различные типы рецепторов представлено в табл. 1.

Таблица 1

Действие АДР на разные типы ДА-рецепторов [24]

МНН	Тип ДА-рецепторов				
	D1	D2	D3	D4	D5
Ропинирол	-	++	+++	++	?
Прамипексол	-	+++	++++	++	+
Пирибедил	-	+++	+++	++	+
Перголид	+	+++	+++	+++	+
Лизурид	+/-	++	++	++	?
Каберголин	+	++	++	+	?
Бромокриптин	-	++	+	+	+

Традиционно АДР подразделяются на две группы — эрголиновые и неэрголиновые производные (табл. 2).

Таблица 2

Агонисты ДА-рецепторов [16, 23]

МНН	Торговое название	T ¹ / ₂ , ч	В 1 таблетке, мг	Кратность, раз в сут.	Сут. доза, мг
Эрголиновые					
Бромокриптин	Парлодел®	2—8	2,5	3	10—40
	Бромокриптин		2,5		
	Абергин®		4		
	Бромокриптин Поли		2,5; 5; 10		
	Бромокриптин-КВ		2,5		
	Бромокриптин-Рихтер		2,5		
	Бромэргон		2,5; 10		
Перголид	Пермакс	3—20	0,05; 0,25; 1,0	3	0,75—5,0
Каберголин	Достинекс®🐦	63—69	0,5	1	1,5—4,0
	Берголак🐦				
	Агалатес🐦				
Неэрголиновые					
Пирибедил	Проноран®*	1,7—6,9	50	3	150—250
Прамипексол	Мирапекс®	8—12	0,25; 1,0	3	1,5—4,5
	Мирапекс® ПД*🐦		0,375; 1,5; 3	1	
	Опримея		1	3	
Ропинирол	Реквип Модутаб*🐦	6	2; 4; 8	1	2—8

Примечание. * — нет дженериков;  — пролонгированного действия, однократно в сутки; $T^{1/2}$ — период полувыведения из плазмы крови.

Таким образом, для дальнейшего анализа мы отобрали АДР пролонгированного действия с возможностью приёма раз в сутки: из группы эрголиновых производных — каберголин (Достинекс®, Берголак, Агалатес); из группы неэрголиновых производных — пирибедил (Проноран®), прамипексол (Мирапекс® и Мирапекс® ПД) и ропинирол (Реквип Модутаб).

В дальнейшем, в ходе изучения литературы было

обнаружено, что каберголин не отвечает требованиям безопасности, т.к. он увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений, а именно стеноза трёхстворчатого клапана сердца, что приводит к трикуспидальной регургитации — току крови из правого желудочка в правое предсердие во время систолы (стандартизированный показатель добавленной заболеваемости 4,9; 95% ДИ 1,5—15,6) [7].

Поэтому для дальнейшего фармакоэкономического анализа мы оставили четыре АДР препарата:

1. *пирибедил* (Проноран®) — как самый продаваемый противопаркинсонический препарат;
2. *прамипексол* (Мирапекс®) — как современный противопаркинсонический препарат;
3. *прамипексол* (Мирапекс® ПД) — как препарат пролонгированного действия, принимаемый 1 раз в сутки;
4. *ропинирол* (Реквип Модутаб) — как препарат пролонгированного действия, принимаемый 1 раз в сутки.

Ингибиторы МАО. Моноаминоксидаза (МАО) — это фермент, катализирующий окисление аминокислот биогенных моноаминов (так называемое, окислительное дезаминирование) с образованием соответствующих аминов и восстановленного фермента. Вещества, которые способны подвергаться окислительному дезаминированию с участием МАО, называются субстратами МАО. Субстратами МАО являются главным образом первичные арилалкиламины, а также вторичные и третичные амины с метильными заместителями. К природным субстратам МАО относятся тирамин, дофамин, серотонин (5-окситриптами), гриптамин, 2-фенилэтиламин, норадреналин и адреналин. Субстратами МАО также являются и экзогенные моноамины, попадающие в организм с пищей или с лекарственными веществами. У млекопитающих МАО имеет два основных изофермента — МАО-А и МАО-В, отличающихся по молекулярной массе, аминокислотной последовательности, антигенным свойствам, ингибиторной и субстратной специфичности.

Субстратами для МАО-А являются адреналин, норадреналин, серотонин, мелатонин, гистамин, дофамин, а также многие фенилэтиламин и триптаминовые психоактивные вещества. Субстратами МАО-В являются фенилэтиламин и дофамин. В организме оба типа моноаминоксидаз находятся во внешних оболочках митохондрий многих клеток. МАО-А локализована, главным образом, в клетках печени, желудочно-кишечном тракте и плаценте. МАО-В присутствует в тромбоцитах. Оба типа в большом количестве могут быть найдены в нервной ткани: в нейронах и астроглии.

В базальных ганглиях отношение изоформ МАО-В и МАО-А составляет $80/20$ в пользу МАО-В.

Таким образом, наиболее селективным препаратом для лечения БП ингибиторами МАО является лекарство, ингибирующее МАО-В.

Место действия препаратов, содержащих ингибитор МАО-В (таких как, селегилин, разагилин), обуславливает их терапевтический эффект. Фармакотерапевтический эффект ингибиторов МАО-В связывают с повышением уровня дофамина в стриатуме; с повышением чувствительности нейронов головного мозга к дофамину, что приводит к повышению

паттерна потенциалов действия и высвобождению дофамина; увеличение в стриатуме фенилэтиламина, стимулирующего высвобождение и вызывающего торможение обратного захвата дофамина.

Новый ингибитор МАО-В второго поколения разагилин (Азилект®) является необратимым ингибитором фермента моноаминоксидазы, метаболизирующего дофамин. В результате в нейронах повышается уровень дофамина, что ведёт к усилению дофаминергической передачи. Разагилин (Азилект®) обеспечивает в 5—10 раз более сильное ингибирование активности МАО-В по сравнению с селегилином, а также характеризуется выраженной нейропротективной активностью *in vitro*. Метаболический профиль разагилина также более благоприятен по сравнению с селегилином. Так, основным метаболитом разагилина — 1(R)-аминоиндан — не влияет на антиапоптотические свойства препарата и не имеет симпатомиметического эффекта, в то время как метаболиты селегилина (L-амфетамин и L-метамфетамин) являются нейротоксичными, могут вызывать тахикардию и артериальную гипертензию и ингибируют нейропротективную активность основного препарата.

Достоинствами разагилина (Азилект®) являются:

1. возможность на ранней стадии БП отсрочить назначение препаратов леводопы;
2. возможность применения на более поздней стадии БП, помогая скорректировать осложнения длительной терапии препаратами леводопы.

Описание препаратов сравнения

Проноран® — пирибедил перорального применения в лекарственной форме с контролируемым высвобождением.

Эффективность Пронорана® в качестве монотерапии или в комбинации с леводопой при лечении болезни Паркинсона изучалась в ходе 3-х двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований (2 исследования по сравнению с плацебо и одно — по сравнению с бромокриптином). В исследованиях участвовало 1103 пациента 1—3-й стадии по шкале Хен и Яра (*Hoehn & Jahr*), 543 из которых получали Проноран®.

Показано, что Проноран® в дозировке 150—300 мг/сут эффективен при действии на все моторные симптомы с 30% улучшением по унифицированной шкале оценки болезни Паркинсона (UPDRS, III часть — двигательная) в течение более 7 мес. при монотерапии и 12 мес. в комбинации с леводопой. Улучшение по II части шкалы UPDRS — активность в повседневной жизни — было оценено в тех же значениях [5].

При монотерапии статистически значимое соотношение пациентов, нуждающихся в экстренном лечении леводопой, получавших пирибедил (16,6%), было меньше, чем в группе пациентов, получавших плацебо (40,2%).

При монотерапии БП Проноран® назначают от 150 до 250 мг (от 3 до 5 табл.) в день, разделив на 3 приёма; при необходимости приёма препарата в дозе 250 мг рекомендуется принять 2 табл. по 50 мг утром и днём и 1 табл. вечером; в комбинации с препаратами леводопы — 150 мг (3 табл.) в день, разделив на 3 приёма.

При подборе дозы в случае её увеличения рекомендуется титровать дозу, постепенно увеличивая её на 1 табл. (50 мг) каждые 2 нед. [16].

Недели	1	2	3	4	5
Полная суточная доза, мг	150	150	200	200	250

Мирапекс®. С 1996 г. для терапии ранних и поздних стадий БП стали применять прамипексол (Мирапекс®). С 1998 г. проводятся широкие многоцентровые международные рандомизированные контролируемые исследования по изучению эффективности прамипексола на ранних и развёрнутых стадиях заболевания. В двойных слепых контролируемых исследованиях эффективности прамипексола при назначении в виде монотерапии на ранних стадиях БП продемонстрировано, что препарат оказывает выраженный антипаркинсонический эффект. Больше половины больных БП оставались на монотерапии прамипексомом в течение 3 лет наблюдения, а через 5 лет — 35% больных [24].

При начальной терапии, как представлено ниже, дозу следует постепенно увеличивать, начиная со стартовой дозы 0,375 мг/сут. и затем повышать каждые 5-7 дней. Для предотвращения нежелательных побочных эффектов, дозу следует подбирать до достижения максимального терапевтического эффекта. При необходимости дальнейшего увеличения суточной дозы, добавляют 0,75 мг в неделю до максимальной дозы 4,5 мг/сут. При необходимости дальнейшего увеличения суточной дозы, добавляют 0,75 мг в неделю до максимальной дозы 4,5 мг/сут. [16].

Недели	1	2	3
Полная суточная доза, мг	0,375	0,75	1,50

Мирапекс® ПД. В 2012 г. в РФ был зарегистрирован прамипексол пролонгированного действия под торговым названием Мирапекс® ПД. К его преимуществам относятся: однократный приём в сутки, стабильная концентрация препарата в плазме крови, 24-часовая продолжительность действия, а также увеличение комплаентности (приверженности больного к терапии).

Фармакотерапевтическая эффективность Мирапекс® ПД была изучена в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием большого числа пациентов с ранней стадией БП [2].

Мирапекс® ПД следует принимать 1 раз/сут., приблизительно в одно и то же время дня. Таблетки проглатывают целиком, запивая водой, их нельзя разжёвывать, разламывать или измельчать, но можно принимать независимо от приёма пищи. Если время очередного приёма препарата было пропущено, то в случае если с момента обычного времени приёма не прошло более 12 ч, следует принять препарат в суточной дозе. Если же прошло более 12 ч, то принимать препарат не следует, очередной приём должен состояться на следующий день в обычное время.

Пациентов, которые уже принимают Мирапекс®, можно перевести на приём Мирапекс® ПД в течение суток, в той же дозе.

При начальной терапии, как представлено ниже, дозу следует постепенно увеличивать, начиная со стартовой — 0,375 мг/сут. и затем повышать каждые 7 дней. Для предотвращения нежелательных побочных эффектов, дозу следует подбирать до достижения максимального терапевтического эффекта [16].

Недели	1	2	3
Полная суточная доза, мг	0,375	0,75	1,50

Если необходимо дальнейшее увеличение дозы, суточную дозу повышают на 0,75 мг через недельные интервалы до максимальной — 4,5 мг/сут.

В дальнейшем, при поддерживающем лечении, терапевтическая доза должна находиться в интервале от 0,375 мг до максимальной — 4,5 мг/сут. В основных исследованиях, проведённых в начальной и развёрнутой стадиях БП, в ходе повышения дозы, эффективность лечения наблюдалась, начиная с суточной дозы 1,5 мг. Это не исключает того, что у отдельных пациентов суточная доза может быть выше 1,5 мг, что может привести к дополнительному терапевтическому эффекту.

Реквип Модутаб (ропинирол) является селективным неэрголиновым агонистом дофаминовых D₂- и D₃-рецепторов. Возможный механизм действия при лечении БП связан со стимулирующим влиянием на постсинаптические D₂-рецепторы базальных ядер мозга (хвостатое ядро/скорлупа) [16].

Компенсируя дефицит дофамина, ропинирол уменьшает степень гиподинамии, ригидности и тремора, которые являются симптомами паркинсонизма. Ропинирол усиливает эффекты леводопы, включая контроль частоты феномена «включения/выключения» и эффект «конца дозы», связанные с длительной терапией препаратами леводопы, и позволяет уменьшать суточную дозу леводопы [16].

Препарат назначают внутрь 1 раз/сут. в одно и то же время вне зависимости от приёма пищи. Таблетки принимают целиком, не разжёвывая, не разламывая.

Рекомендуется индивидуальный подбор дозы в соответствии с эффективностью и переносимостью препарата.

Рекомендуется снижение дозы в том случае, если пациент испытывает сонливость на любом этапе подбора дозы. При развитии других нежелательных реакций необходимо снизить дозу препарата с последующим постепенным её увеличением.

Следует иметь в виду необходимость титрования дозы при её пропуске (одной и более).

При монотерапии рекомендованная начальная доза препарата Реквип Модутаб составляет 2 мг 1 раз/сут. в течение одной недели. Впоследствии дозу увеличивают на 2 мг с интервалами не менее 1 недели до 8 мг/сут. [16].

Неделя	1	2	3	4
Полная суточная доза, мг	2	4	6	8

Если после подбора дозы терапевтический эффект недостаточно выражен или является нестойким, можно продолжить увеличение суточной дозы препарата на 4 мг с интервалами 1—2 недели (до достижения необходимого терапевтического эффекта). Доза может быть изменена в зависимости от терапевтического эффекта и увеличена до максимальной дозы 24 мг 1 раз/сут.

Азилект®. Максимальная концентрация разагилина в плазме крови достигается менее чем через один час после приёма; также препарат хорошо проникает через

гематоэнцефалический барьер. Ввиду необратимого характера ингибирования МАО-В длительность эффекта разагилина не лимитирована периодом полужизни и его частый повторный приём не требуется. Поэтому разагиллин принимается однократно в день (рекомендуемая средняя дозировка 1 мг/сут). Этот факт в сочетании с тем, что для разагилина не нужен период титрации, одинаково возможен приём с едой и натощак, а также обычно не требуется изменение дозировки у пожилых лиц, что значительно упрощает соответствующие схемы лечения и повышает комплаентность больных.

Препарат безопасен и у пациентов с когнитивными нарушениями. В отличие от ингибитора МАО первого поколения (селегилин) при метаболизме разагилина (Азилект®) не образуется амфетамин, в силу чего препарат не оказывает неблагоприятного влияния на психическую сферу.

Отсутствие необходимости в титровании дозы, безопасность препарата, возможность приёма 1 мг 1 раз в день резко повышают его привлекательность.

На ранней стадии заболевания разагиллин (Азилект®) можно применять в качестве монотерапии. В дальнейшем к нему могут быть добавлены препараты АДР, амантадин или другие.

Побочные эффекты препаратов сравнения

Сравнительная частота побочных эффектов препаратов Проноран®, Мирапекс®, Мирапекс® ПД, Реквип Модутаб и Азилект® показана в табл. 3.

Таблица 3

Сравнительная частота побочных эффектов, встречающаяся у $\geq 5\%$ пациентов, принимающих препараты Проноран® [6], Мирапекс® [18], Мирапекс® ПД [19], Реквип Модутаб [20] и Азилект® [17]

Побочный эффект ^{†*}	Проноран®, %	Мирапекс®, %	Мирапекс® ПД, %	Реквип Модутаб, %	Азилект®, %	Лечение**	Стоимость, уп., руб
<i>Желудочно-кишечный тракт</i>							
Тошнота	12	28	22	12	—	Мотилиум 10 мг №10	230,00р.
Рвота	—	—	—	12	—	Мотилиум 10 мг №10	230,00р.
Боль/дискомфорт в животе	6	—	—	6	7	Но-шпа 40 мг №20	87,90р.
Гастроэнтерит	—	—	—	—	3	Регидрон пор. д/р-ра внутрь пак 18.9г №4	135,00р.
Запор	—	14	12	—	—	Сенаде 13,5 мг №20	18,00р.
<i>Центральная нервная система</i>							
Головокружение	7,5	25	25	6	—	Бетасерк 8 мг №30	300,00р.
Головная боль	—	—	—	5	14	Парацетамол 500 мг №10	2,80р.
Падения	—	—	—	10	5	Нет	—
Парестезии	—	—	—	5	—	Нет	—
Гипокинезия	—	—	—	5	—	Нет	—
Сонливость	6	22	6	11	—	Кофеин-бензоат натрия 100 мг №10	16,00р.
Спутанность сознания	6,5	—	—	5	—	Нет	—
Галлюцинации	—	9	9	5	—	Нет	—
Депрессия	—	—	—	—	5	Ново-Пассит тб п/о 200 мг бл №30	279,00р.
Тревога	6,5	—	—	—	—	Ново-Пассит тб п/о 200 мг бл №30	279,00р.
Бессонница	6,5	17	17	—	—	Донормил 15 мг №30	180,00р.
<i>Сердечно-сосудистая система</i>							
Обморок	—	—	—	11	—	Нашатырно-анисовые капли 25 мл	7,00р.
Постуральная гипотензия	6,5	—	—	—	—	Нет	—
Ортостатическая гипотензия	—	—	—	6	—	Нет	—
Артериальная гипертензия	9,5	—	—	5	—	Эналаприл 10 мг №20	5,40р.

Продолжение таблицы 3

Побочный эффект ^{‡*}	Проноран®, %	Мирапекс®, %	Мирапекс® ПД, %	Реквив Модутаб, %	Азилект®, %	Лечение**	Стоимость, уп., руб
Мочеполовая система							
↑ диурез	—	—	6	—	—	Нет	—
Иммунологические							
Вирусные инфекции	—	—	—	8	—	Зовиракс крем для наружного применения 5% туба 2г №1	65,00р.
Общие							
Усталость	—	—	—	7	—	Нет	—
Боль	—	—	—	8	—	Парацетамол 500 мг №10	2,80р.
Отёки голеней	5	5	5	6	—	↓ дозы	—
Астения	—	14	14	5	—	Нет	—
Органов дыхания							
Фарингит	—	—	—	6	—	Фарингосепт 10 мг №10	51,00р.
Органов зрения							
Нарушенное зрение	—	—	—	6	—	Нет	—
Костно-мышечная система							
Артралгия	—	—	—	—	7	Вольтарен тб п/о пролонгированного действия 100 мг №10	67,50р.
Инфекции							
Гриппоподобные состояния	—	—	—	—	5	Аспирин 500 мг №10	59,00р.

Примечания. [‡] — в анализ мы брали риск развития неблагоприятных лекарственных реакций (НЛР) $\geq 5\%$.

Черта — в таблице не означает, что нет НЛР, просто их $<5\%$.

* — мы сделали допущение о минимальном риске развития НЛР.

** — мы сделали допущение, что при развитии НЛР вместе со снижением дозы противопаркинсонического препарата будут назначены сопутствующие лекарства, которые пациент (или его родственник) купит за свой счёт в аптечной сети без рецепта врача (т.е. самолечением).

Нет — обозначает, что мы не знаем терапию НЛР.

Таблица 4

Расчёт стоимости коррекции побочных эффектов на 1 больного *, ** (1 курс)

Побочный эффект *	Проноран®	Мирапекс®	Мирапекс® ПД	Реквип Модутаб	Азилект®
Желудочно-кишечный тракт					
Тошнота	27,60р.	64,40р.	50,60р.	27,60р.	—
Рвота	—	—	—	27,60р.	—
Боль/дискомфорт в животе	5,27р.	—	—	5,27р.	6,15р.
Гастроэнтерит	—	—	—	—	4,05р.
Запор	—	2,52р.	2,16р.	—	—
Центральная нервная система					
Головокружение	25,50р.	75,00р.	75,00р.	18,00р.	—
Головная боль	—	—	—	0,14р.	0,39р.
Падения	—	—	—	—	—
Парестезии	—	—	—	—	—
Гипокинезия	—	—	—	—	—
Сонливость	0,96р.	3,52р.	0,96р.	1,76р.	—
Спутанность сознания	—	—	—	—	—
Галлюцинации	—	—	—	—	—
Депрессия	—	—	—	—	13,95р.
Тревога	18,14р.	—	—	—	—
Бессонница	11,70р.	30,60р.	30,60р.	—	—
Сердечно-сосудистая система					
Обморок	—	—	—	0,77р.	—
Постуральная гипотензия	—	—	—	—	—
Ортостатическая гипотензия	—	—	—	—	—
Артериальная гипертензия	0,51р.	—	—	0,27р.	—
Мочеполовая система					
↑ диурез	—	—	—	—	—
Иммунологические					
Вирусные инфекции	—	—	—	5,20р.	—
Общие					
Усталость	—	—	—	—	—
Боль	—	—	—	0,22р.	—
Отёки голеней	—	—	—	—	—
Астения	—	—	—	—	—
Органов дыхания					
Фарингит	—	—	—	3,06р.	—
Органов зрения					
Ненормальное зрение	—	—	—	—	—
Костно-мышечная система					
Артралгия	—	—	—	—	4,73р.
Инфекции					
Гриппоподобные состояния	—	—	—	—	2,95р.
ИТОГО	86,68р.	176,04р.	159,32р.	89,90р.	32,22р.

Примечание. * — Мы сделали допущение, что все неблагоприятные лекарственные реакции разовьются в течение первых 6 мес. лечения.

** — Цены на препараты были взяты из базы данных [21] за март 2013 г., учитывалась минимальная стоимость 1 упаковки.

Стоимость препаратов сравнения

Средняя оптовая стоимость препаратов сравнения была получена из базы данных аналитической компании «ФармАналитик» за март 2013 г. (табл. 5) [22].

Таблица 5

Средняя оптовая стоимость препаратов сравнения [22]

Препарат	Доза, упаковка	Ср. цена за уп., руб.	Цена за 1 таблетку, руб.
Проноран®	табл. 50 мг №30	512,74	17,09
Мирапекс®	табл. 0,25 мг №30	563,73	18,79
	табл. 1 мг №30	2 137,02	71,23
Мирапекс® ПД	табл. 0,375 мг №10	273,12	27,31
	табл. 1,5 мг №30	3 242,50	108,08
	табл. 3 мг №30	6 472,47	215,75
Реквип Модутаб	табл. 2 мг №28	1 405,95	50,21
	табл. 4 мг №28	1 883,20	67,26
	табл. 8 мг №28	3 621,55	129,34
Азилект®	табл. 1 мг №30	4 805,88	160,20

Расчёт стоимости первого года терапии (табл. 6) показал:

- Проноран® — 29 787 руб.;
- Мирапекс® — 37 992 руб.;
- Мирапекс® ПД — 38 401 руб.;
- Реквип Модутаб — 46 008 рублей;
- Азилект® — 58 312 рублей.

Таблица 6

Расчёт стоимости подбора дозировок и монотерапии в течение 1 года лечения

Препарат	Недели терапии					1 год
	1	2	3	4	следующие 48	
Суточная доза, мг	50	100	150	150	250	
Проноран®, руб.	119,63	239,26	358,89	358,89	28 711,20	29 787,87
Суточная доза, мг	2	4	6	8	8	
Реквип Модутаб, руб.	351,47	470,82	822,29	905,38	43 458,24	46 008,20
Суточная доза, мг	0,375	0,75	1,5	1,5	1,5	
Мирапекс®, руб.	197,40	394,59	748,02	748,02	35 904,96	37 992,99
Суточная доза, мг	0,375	0,75	1,5	1,5	1,5	
Мирапекс® ПД, руб.	191,17	382,34	756,56	756,56	36 314,88	38 401,51
Суточная доза, мг	1	1	1	1	1	
Азилект®, руб.	1 121,40	1 121,40	1 121,40	1 121,40	53 827,20	58 312,80

Расчёт стоимости первого года терапии с учётом лечения побочных эффектов (табл. 7) показал:

- Проноран® — 29 874 руб.;
- Мирапекс® — 38 169 руб.;
- Мирапекс® ПД — 38 560 руб.;
- Реквип Модутаб — 46 098 руб.;
- Азилект® — 58 345 руб.

Таблица 7

Расчёт стоимости подбора дозировок и монотерапии в течение 1 года лечения с учётом лечения побочных эффектов

Показатели	Проноран®	Мирапекс®	Мирапекс® ПД	Реквип Модутаб	Азилект®
1 год терапии, руб.	29 787,87	37 992,99	38 401,51	46 008,20	58 312,80
Побочные эффекты, руб.	86,68	176,04	159,32	89,90	32,22
ИТОГО, руб.	29 874,55	38 169,03	38 560,83	46 098,10	58 345,02

Эффективность препаратов сравнения

Были проанализированы данные клинических исследований: пирибедил [5], прамипексол [4], ропинирол [8], разагилин [6]. Сравнительная эффективность показана в табл. 8.

Таблица 8

Эффективность препаратов сравнения

Показатели	Проноран®	Мирапекс®	Мирапекс® ПД	Реквип Модутаб	Азилект®
UPDRS часть II	-1,2	-2,4	-2,1	0,1	-0,86
UPDRS часть III	-4,9	-6,4	-6,1	-0,4	-1,88
Общая оценка UPDRS II + III	-6,1	-8,8	-8,2	-0,3	-2,74
Отвечившие на терапию, %	42	63,8	66,7	64	64
Источники	Rascol O. et al., 2006 [5]	Poewe W. et al., 2011 [4]	Poewe W. et al., 2011 [4]	Stocchi F. et al., 2008 [8]	Rascol O. et al., 2011 [6]

Примечание. UPDRS – Unified Parkinson's Disease Rating Scale, части II (дневная активность) и III (степень выраженности двигательных нарушений – моторика).

Анализ эффективности затрат

При анализе эффективности затрат (CEA) мы получили, что препарат Мирапекс® ПД имеет наименьший показатель CER равный 57 572 рублей, т.е. доминирует (табл. 9).

Таблица 9

Анализ эффективности затрат (CEA) препаратов сравнения

Показатели	Проноран®	Мирапекс®	Мирапекс® ПД	Реквип Модутаб	Азилект®
Стоимость 1 года, руб.	29 787	37 992	38 401	46 008	58 312
Отвечившие на терапию	0,420	0,638	0,667	0,640	0,640
CER, руб.	70 921	59 548	57 572	71 887	91 112
Результат	—	—	доминирует	—	—

Анализ полезности затрат

При анализе полезности затрат (CUA) мы получили, что препарат Мирапекс® имеет наименьший показатель CUR равный 4 317 рублей (табл. 10).

Таблица 10

Анализ полезности затрат (CUA) препаратов сравнения

Показатели	Проноран®	Мирапекс®	Мирапекс® ПД	Реквип Модутаб	Азилект®
Стоимость 1 года, руб.	29 787	37 992	38 401	46 008	58 312
Общая оценка UPDRS II + III, баллы	-6,1	-8,8	-8,2	-0,3	-2,74
CUR, руб.	4 883	4 317	4 683	153 360	21 281
Результат	—	доминирует	—	—	—

Оценка фармакоэкономической целесообразности

Анализ фармакоэкономической целесообразности показал, что все сравниваемые препараты не превышают установленный «порог готовности общества платить» (wtR), равный в 2012 году 1 307 670 рублей (табл. 11).

Таблица 11

Оценка фармакоэкономической целесообразности препаратов сравнения

Показатели	Проноран®	Мирапекс®	Мирапекс® ПД	Реквип Модутаб	Азилект®
wtR, руб., 2012 г.	1 307 670				
CER, руб.	70 921	59 548	57 572	71 887	91 112
Коэффициент: wtR/CER	18,44	21,96	22,71	18,19	14,35

Примечания. wtR — порог готовности общества платить; CER — показатель эффективности затрат.

Анализ чувствительности

CER. При пошаговом $\pm 5\%$ увеличении или уменьшении стоимости и эффективности до $\pm 25\%$ показатель CER изменялся линейно. Препарат Мирапекс® ПД оставался наиболее затратно-эффективным (табл. 12 и рис. 2).

Таблица 12

Анализ чувствительности показателей эффективности затрат (CER)

CER	Проноран®	Мирапекс®	Мирапекс® ПД	Реквип Модутаб	Азилект®
-25%	42 553р.	35 729р.	34 544р.	43 133р.	54 668р.
-20%	47 281р.	39 699р.	38 382р.	47 925р.	60 742р.
-15%	52 420р.	44 014р.	42 554р.	53 134р.	67 344р.
-10%	61 081р.	51 286р.	49 584р.	61 913р.	78 470р.
-5%	64 167р.	53 877р.	52 090р.	65 041р.	82 435р.
0%	70 921р.	59 548р.	57 572р.	71 887р.	91 112р.
5%	78 387р.	65 817р.	63 633р.	79 455р.	100 703р.
10%	86 682р.	72 782р.	70 367р.	87 863р.	111 360р.
15%	95 953р.	80 566р.	77 892р.	97 260р.	123 270р.
20%	106 382р.	89 323р.	86 359р.	107 831р.	136 669р.
25%	118 202р.	99 248р.	95 955р.	119 813р.	151 854р.

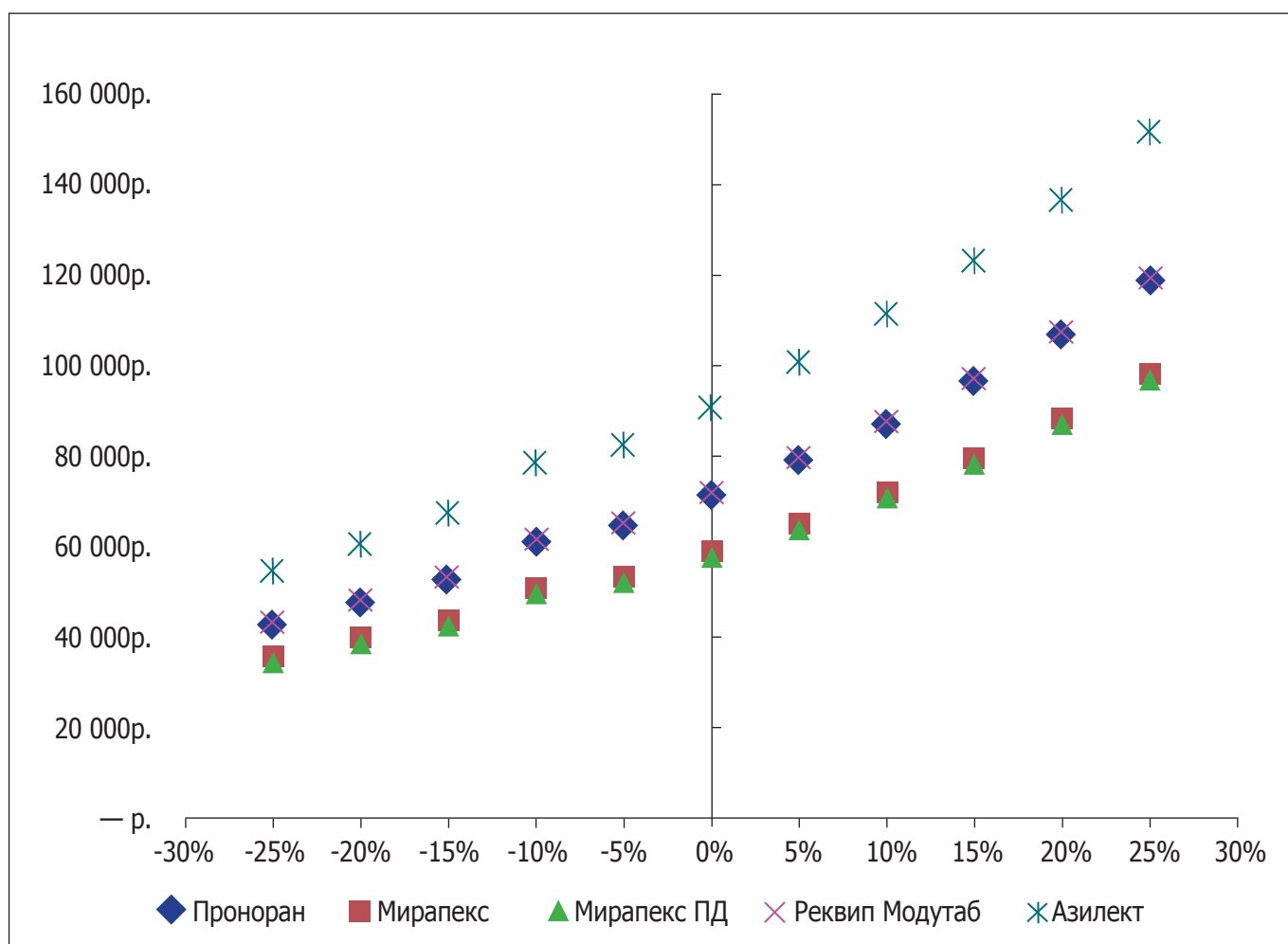


Рис. 2. Анализ чувствительности показателей эффективности и затрат (CER)

CUR. При пошаговом $\pm 5\%$ увеличении или уменьшении стоимости и полезности (утилитарности) до $\pm 25\%$ показатель CUR изменялся линейно. Препараты Мирапекс® и Мирапекс® ПД оставались наиболее утилитарно-эффективными (табл. 13 и рис. 3).

Таблица 13

Анализ чувствительности показателей полезности затрат (CUR)

CUR	Проноран®	Мирапекс®	Мирапекс® ПД	Реквип Модутаб	Азилект®
-25%	2 930р.	2 590р.	2 810р.	92 016р.	12 769р.
-20%	3 255р.	2 878р.	3 122р.	102 240р.	14 188р.
-15%	3 609р.	3 191р.	3 461р.	113 353р.	15 730р.
-10%	4 206р.	3 718р.	4 033р.	132 080р.	18 329р.
-5%	4 418р.	3 906р.	4 237р.	138 754р.	19 255р.
0%	4 883р.	4 317р.	4 683р.	153 360р.	21 281р.
5%	5 397р.	4 772р.	5 176р.	169 503р.	23 522р.
10%	5 968р.	5 277р.	5 724р.	187 440р.	26 011р.
15%	6 607р.	5 841р.	6 336р.	207 487р.	28 793р.
20%	7 325р.	6 476р.	7 025р.	230 040р.	31 923р.
25%	8 139р.	7 195р.	7 805р.	255 600р.	35 470р.

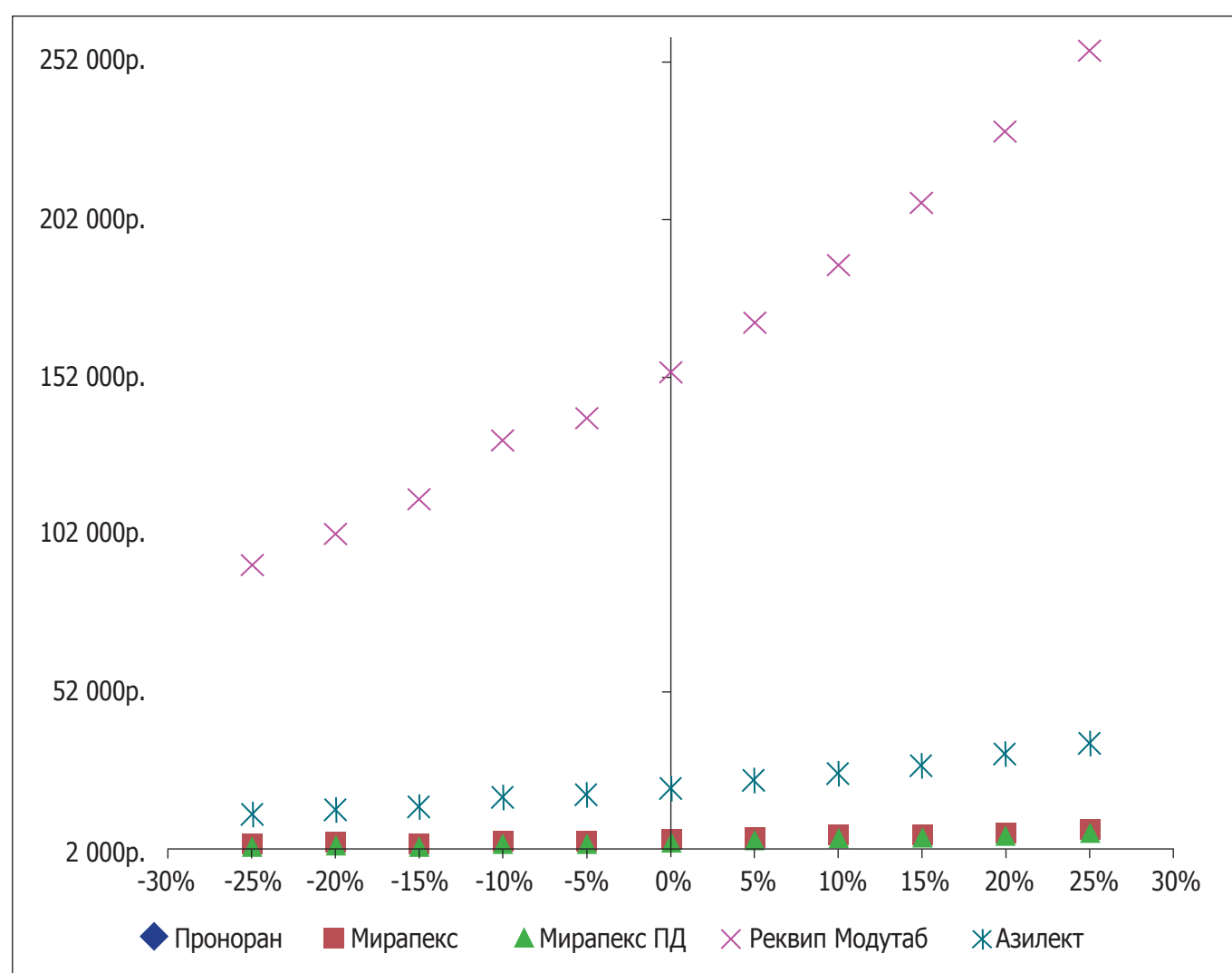


Рис. 3. Анализ чувствительности показателей полезности затрат (CUR)

Основные выводы

Фармакоэкономический анализ показал:

- Препарат Мирапекс® ПД имеет наименьший показатель эффективности затрат (CER) равный 57 572 рублей за одного пациента в год, ответившего на противопаркинсоническую терапию. Таким образом, препарат Мирапекс® ПД является наиболее эффективным противопаркинсоническим препаратом с клинико-экономической точки зрения. По показателю CER исследуемые препараты можно расположить в следующем порядке: Мирапекс® ПД → Мирапекс® → Проноран® → Реквип Модутаб → Азилект®;
- Препарат Мирапекс® имеет наименьший показатель полезности затрат (CUR) равный 4 317 рублей за снижение степени нарушения дневной активности и выраженности двигательных нарушений на 1 балл по шкале UPDRS. По показателю CUR исследуемые препараты можно расположить в следующем порядке: Мирапекс® → Мирапекс® ПД → Проноран® → Азилект® → Реквип Модутаб;
- Показатель CER всех 5-и изученных препаратов: Проноран®, Мирапекс®, Мирапекс® ПД, Реквип Модутаб и Азилект® более чем в 14—22 раз меньше установленного «порога готовности общества платить», поэтому эти препараты могут быть рекомендованы для применения в системе государственного возмещения;
- Анализ чувствительности подтвердил полученные результаты.

Результаты проведенного фармакоэкономического анализа являются научным обоснованием для рассмотрения Мирапекс® ПД препаратом первой линии терапии при лечении ранних стадий болезни Паркинсона, как наиболее затратно-эффективной терапии.

Ограничения исследования

Проведенные нами фармакоэкономические анализы эффективности затрат и полезности затрат сравниваемых препаратов для лечения болезни Паркинсона имеют ряд ограничений:

- в расчётах были использованы данные клинических исследований оригинальных препаратов, что не позволяет перенести их на генерические — нет взаимозаменяемости результатов исследований, в том числе, доказанной фармацевтической и терапевтической эквивалентности;
- отсутствие прямых сравнительных рандомизированных слепых контролируемых клинических исследований затрудняет интерпретацию полученных результатов;
- краткосрочность клинических исследований (не более 2-х лет) не позволяет определить влияние фармакотерапии на развитие моторных лекарственных флуктуаций;
- полученные результаты не отображают популяцию больных в «реальном мире».

Конфликт интересов

Данный фармакоэкономический анализ был профинансирован фармацевтической компанией «Берингер Ингельхайм», однако это не оказало влияние на результаты данного исследования.

Литература

1. *Fahn S., Elton R. et al.* Unified Parkinson's Disease Rating Scale. Recent developments in Parkinson's disease. In: McMillan Healthcare Information. S. Fahn, C. Marsden, D. Calne et al. 1987.
2. *Hauser R. et al.* Randomized, Double-Blind, Multicenter Evaluation of Pramipexole Extended Release Once Daily in Early Parkinson's Disease. // *Movement Disorders*. Vol. 25, No. 15, 2010, pp. 2542—2549.
3. IMS Health, 2012 г., <http://www.imshealth.com>.
4. *Poewe W., Rascol O., Barone P., Hauser R.A., Mizuno Y., Haaksma M., Salin L., Juhel N., Schapira A.H.V.* Extended-release pramipexole in early Parkinson disease. *Neurology*, 2011;77:759—766.
5. *Rascol O., Dubois B., Caldas A.C., Senn S., Signore S.D., Lees A.* Early Piribedil Monotherapy of Parkinson's Disease: A Planned Seven-Month Report of the REGAIN Study. // *Movement Disorders*. Vol. 21, No. 12, 2006, pp. 2110—2115.
6. *Rascol O., Fitzer-Attas C.J., Hauser R., Jankovic J., Lang A., Langston J.W., Melamed E., Poewe W., Stocchi F., Tolosa E., Eyal E., Weiss Y.M., Olanow C.W.* A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease (the ADAGIO study): prespecified and post-hoc analyses of the need for additional therapies, changes in UPDRS scores, and non-motor outcomes. // www.thelancet.com/neurology Vol 10 May 2011.
7. *Schade R., Andersohn F., Suissa S., et al.* Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 2007; 356 (1): 29-38. on-line: <http://www.abbmcertification.org/inc/assets/articles/Dopamine%20Agonists%20and%20the%20Risk%20of%20Cardiac%20Valve%20Regurgittion.pdf>.
8. *Stocchi F., Hersh B.P., Scott B.L., Nausieda P.A., Giorgi L.; Ease-PD Monotherapy Study Investigators.* Ropinirole 24-hour prolonged release and ropinirole immediate release in early Parkinson's disease: a randomized, double-blind, non-inferiority crossover study. // *Curr Med Res Opin*. 2008 Oct;24(10):2883-95.
9. *Suhrcke M., McKee M., Rocco L.* Европейская Обсерватория по системам и политике здравоохранения Инвестиции в здоровье: ключевое условие успешного экономического развития Восточной Европы и Центральной Азии. Всемирная организация здравоохранения от имени Европейской обсерватории по системам и политике здравоохранения. 2008. — 274 с.
10. *Болезнь Паркинсона / Левин О.С., Фёдорова Н.В.* — 3-е изд. — М.: МЕДпресс-информ, 2012. — 353 с.: ил.
11. *Куликов А.Ю.* Практические аспекты оценки качества жизни. Доклад на V конгрессе с международным участием «Развитие фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии в РФ», 1-2 марта 2011 года, г. Самара.
12. *Левин О.С., Докадина Л.В.* Эпидемиология паркинсонизма и болезни Паркинсона // *Неврологический журнал*, 2005 г., №5.
13. Лекарственные формы с модифицированным высвобождением и системы доставки лекарств: особенности фармакокинетики и клиническая эффективность // Ю.Б. Белоусов, В.М. Буман, С.Б. Ерофеева, М.В. Леонова, О.А. Манешина, М.А. Мухина, А.Б. Строк. — М.: Литтера, 2011. — 656 с. (Серия «Практические руководства»).
14. О производстве и использовании валового внутреннего продукта (ВВП) за 2011 год. Федеральная служба государственной статистики, 2013 г. <http://www.gks.ru>.
15. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» 91500.14.0001-2002.
16. Регистр лекарственных средств России® РЛС® [Электронный ресурс]. URL: <http://www.rlsnet.ru>.
17. Справочная система — Drug Information Online. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.drugs.com/pro/azilect.html>.
18. Справочная система — Drug Information Online. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.drugs.com/pro/mirapex.html>.
19. Справочная система — Drug Information Online. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.drugs.com/sfx/mirapex-er-side-effects.html>.
20. Справочная система — Drug Information Online. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.drugs.com/sfx/requip-xl-side-effects.html>.
21. Справочная система о наличии лекарств в аптеках г.Москвы — Медлюкс. [Электронный ресурс]. URL: www.medlux.ru. Дата обращения: март 2013.
22. Справочная система об оптовых предложениях лекарств. — ФармАналитик. [Электронный ресурс]. URL: <http://fbr.info/>. Дата обращения: март 2013.
23. Справочник VIDAL. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.vidal.ru>.
24. *Фёдорова Н.В.* Применение прамипексола немедленного и постепенного высвобождения на разных стадиях болезни Паркинсона // *Нервные болезни*, №1, 2012 г., стр. 18-23.
25. *Ягудина Р.И., Куликов А.Ю.* Сборник материалов Всероссийской конференции «Государственное регулирование в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий — ФармМедОбращение-2008», г. Москва, 2008.
26. *Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Нгуен Т.* Определение «порога общества платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ. // *Фармакоэкономика*, №1, Том 4, 2011 г. стр. 7-12.
27. *Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серник В.Г.* Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований. // *Фармакоэкономика*. 2009; №4: с.10-13.