

Интеллектуальная информационная система многокритериального анализа фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических показателей эффективности терапии при паркинсонизме

Е. Я. Страчунская, И. В. Абраменкова
ГОУ ВПО СГМА Росздрава, Смоленск

Идя по пути всемирного прогресса, российская медицина, как и в других развитых странах, еще с середины XX века начала претерпевать существенные изменения, выражающиеся не только в количественном увеличении врачебной помощи, но и качественном изменении подходов к диагностике и лечению заболеваний. Для этого всегда необходимы веские объективные предпосылки, которые бесспорно были и нашли свое выражение в следующем:

1. Улучшение благосостояния населения, что в свою очередь привело к увеличению средней продолжительности жизни, а, следовательно, и к старению популяции. Долгая жизнь — это хорошо, но, к сожалению, она предполагает и увеличение количества болезней, и уменьшение лет качественно прожитой жизни.
2. Наличие изменений, затрагивающих не столько заболеваемость, сколько болезненность, то есть динамику структуры заболеваний по типу хронизации патологических процессов.
3. Бурный рост фармацевтического рынка с появлением большого числа новых, разных по эффективности и стоимости препаратов, что требует осторожного их внедрения, особенно у детей и пожилых людей.
4. Современная врачебная помощь основана на доказательствах, как единственном основополагающем принципе, без которого исчезает грань между медициной, с одной стороны и целительством, шарлатанством, с другой.

Уже сегодня наблюдается неуклонный рост числа людей, нуждающихся в медицинской помощи и параллельное увеличение рынка лекарственных препаратов. Однако чтобы рекомендовать лекарство больному, нужно быть уверенным в его необходимости, эффективности, отсутствии негативного воздействия на пациента, а также в том, что пациент будет в состоянии

его приобрести, или эту миссию возьмет на себя государство. Таким образом, экономические показатели в наше время становятся неотъемлемой частью медицинской этики [7].

Для государства больной человек — это потеря рабочей силы, рабочего времени, расходы на здравоохранение, на социальные нужды и так далее. Развитым может считаться в настоящее время только государство с передовыми тенденциями в здравоохранении. Принцип доказательной медицины, который уже составляет значимую часть идеологии здравоохранения западных стран, в России — пока еще в стадии внедрения, сбора и обобщения знаний по клинической эпидемиологии, медицинской статистике, изучения тенденций формирования фармацевтического рынка с учетом клинической эффективности новых препаратов, с одной стороны, и ущерба от возникновения нежелательных явлений, с другой. При всей своей сложности только такой подход может обеспечить рациональное расходование государственных ресурсов на действительно эффективную и необходимую для жизни и здоровья населения терапию [8, 9].

Если говорить об экономических аспектах различных областей здравоохранения, то на первое место безусловно выходят хронические, длительно текущие заболевания, не грозящие быстрой гибелью больному, но приводящие его вначале к периодической временной нетрудоспособности, а затем к инвалидности, требуя все больших и больших затрат из года в год. Учитывая структурные особенности неврологической патологии и все вышеперечисленные факторы, можно утверждать, что сосудистые и нейродегенеративные заболевания, к сожалению, уже играют существенную роль, и будут продолжать оказывать основное воздействие на здоровье населения и негативно сказываться на расходах практического здравоохранения.

В частности, сюда можно отнести болезнь Паркинсона (БП). Это одно из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний, тяжелое прогрессирующее расстройство функций центральной нервной системы, которое затрагивает в основном людей среднего и пожилого возраста. Учитывая хронический характер патологического процесса и тенденцию к увеличению продолжительности жизни, то есть старению населения, можно говорить о том, что паркинсонизм — проблема не только сегодняшнего, но и завтрашнего дня, которая актуальна для всех развитых стран. Клинико-эпидемиологические исследования данного заболевания, как и другой патологии неинфекционного генеза, становятся крайне важными в настоящее время для раннего ее выявления, проведения необходимых и своевременных лечебных процедур, а также для формирования подходов к наиболее рациональному использованию фармацевтического рынка с учетом данных фармакоэпидемиологии (ФЭ) и фармакоэкономики (ФЭК).

Проведение рандомизированных клинических исследований, как одного из направлений доказательной медицины, значительно помогает в формировании эффективных фармакологических подходов в лечении больных. Однако при хронических заболеваниях и у больных пожилого возраста этот метод имеет ряд существенных недостатков.

Во-первых, на относительно коротком по времени исследовании невозможно проследить долговременные тенденции протекания болезни при разных терапевтических схемах.

Во-вторых, исследования предполагают целый ряд ограничений для включения больных, особенно пожилого возраста, имеющих ряд других заболеваний и отклонений в клинических и биохимических анализах. В реальной жизни приходится лечить в основном именно эту группу пациентов, которую трудно анализировать в условиях клинического исследования. Клинико-эпидемиологический подход расширяет возможности анализа развития хронической патологии.

Эпидемиологические исследования указывают на то, что БП наблюдается во всех этнических группах и встречается с приблизительно равной частотой у мужчин и женщин. БП относится к числу классических хронических заболеваний, зависящих от возраста. По данным *W. J. Mutch и соавт.* [19], средний возраст начала заболевания составляет 65,3+12,6 года. Проявление признаков паркинсонизма постепенно увеличивается с возрастом, достигая максимальной распространенности в процентном отношении в группе лиц от 75 до 84 лет — 30% [14, 15]. Наши собственные данные по западному региону России также показывают преобладание этой возрастной категории пациентов, где 45% больных приходится на возраст от 70 до 79 лет, 39% — старше 80 лет. Среди населения старше 85 лет — по данным *W. J. Mutch* [19] — 2205 больных на 100000. По наблюдениям *Z. Zhang, G. Roman* [21], распространен-

ность паркинсонизма в различных возрастных группах колеблется от 18 до 234 на 100 000 населения. Согласно большинству исследований частота этого заболевания составляет 1,8%—3,6% среди лиц старше 65 лет [6, 13, 14].

Уже из приведенных выше цифр видна существенная вариабельность данных, что говорит о возможно недостаточном качестве проводимых обследований и об отсутствии стандартов оценки результатов, что затрудняет дальнейшее проведение сравнительного анализа для разных возрастных групп и общественных формаций.

Единственное отечественное исследование эпидемиологии паркинсонизма проводилось в 1969–1971 году выборочно в 6 городах СССР, расположенных в различных географических зонах. Помимо данных по обращаемости во все типы лечебно-профилактических учреждений за 3-летний период, использовались также материалы комплексных медицинских осмотров, проводимых специально созданными медицинскими комиссиями. По результатам этого исследования, средний уровень заболеваемости составил 63,9 на 100 000 всей популяции и 184,6 на 100 000 населения старше 40 лет [6].

Полученная нами в ретроспективном исследовании за 2000 — 2002 гг. распространенность паркинсонизма среди жителей г. Смоленска оказалась равной в среднем за три года 118,5 на 100 000 населения. Для сравнения приведем данные рочестерского исследования (США): 384 на 100 000 населения (1999 — 2000 гг.) [13, 16].

Учитывая возрастные характеристики населения Российской Федерации, где 20% составляют лица в возрасте старше 60 лет (18% по Смоленской области), и то, что распределение пациентов с паркинсонизмом идет с максимальным представлением старше этой возрастной категории, мы посчитали целесообразным получить данные по распространенности данного заболевания среди этой группы лиц. В среднем за три года это составило 592 больных на 100 000 населения (для сравнения, — в итальянском исследовании среди лиц старше 65 лет — 529,5 на 100 000) [13].

Данная работа была приурочена к Всероссийской переписи населения 2002 года и соотнесена с ее результатами. Было проанализировано 66 340 статистических талонов и амбулаторные карты всех пациентов, обратившихся в эти годы за поликлинической помощью. Из общего количества 92 800 взрослого населения (старше 18 лет), зарегистрированных в центральном районе г. Смоленска было выявлено 367 человек с паркинсонизмом, из них у 21 зарегистрирована, согласно имеющейся медицинской документации, истинная БП (G 20) и у 346 человек — вторичный паркинсонизм (G 21).

При знакомстве с результатами сплошных эпидемиологических исследований, проведенных в разных странах за последние годы, обращает на себя внимание широкий разброс показателей, что во многом опреде-

ляется различиями в критериях диагностики и характеристиках исследуемых групп населения. Представляется также интересным и соотношение численности исследованной популяции и распространенности БП (сравнительные данные по наиболее крупным эпидемиологическим исследованиям последнего времени приведены на *рис. 1*). С точки зрения правомерности любых статистических методологических подходов и суждения об истинности полученных результатов, численность исследуемой группы должна быть тем больше, чем более высокие цифры распространенности болезни получаются в результате проведенного исследования [6]. Анализируя построенные нами графические соотношения отчетливо видно, что только для нескольких стран (Финляндия, Япония, Ливия и Швеция) можно говорить об истинной результативности проделанной статистической работы. Наши собственные данные, также помещенные на указанном рисунке, свидетельствуют о том, что они основаны на достаточной для данного исследования выборке, когда имеется адекватное соотношение с цифрами распространенности паркинсонизма в г. Смоленске.

По данным неврологических стационаров г. Москвы, паркинсонизм стоит на 5-ом месте среди обращаемости и составляет около 3,5% от общего числа неврологических болезней. В России число больных БП составляет не менее 300 000 [2]. Таким образом, БП для

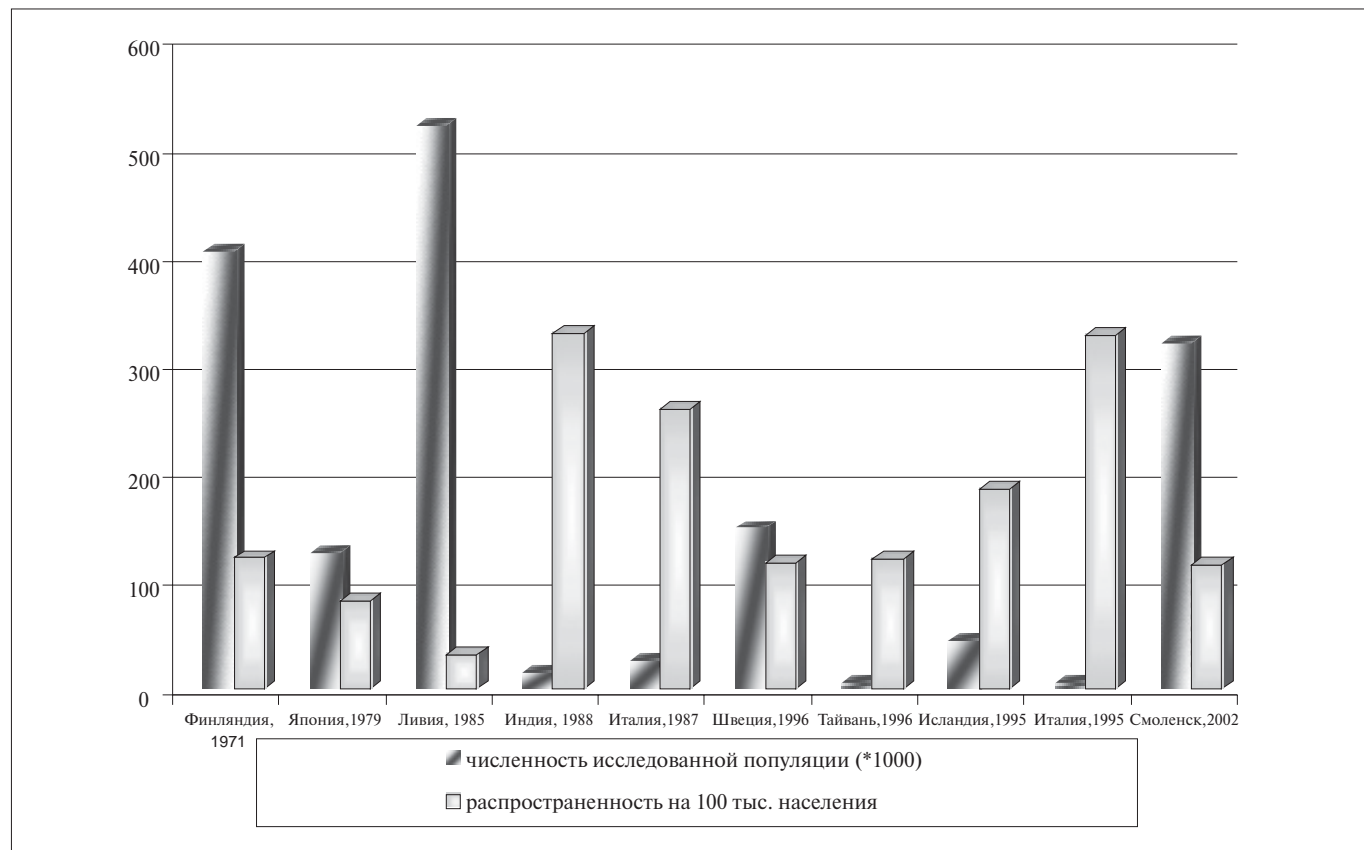
России является не только медицинской, но и социальной проблемой. Очевидно также, что численность этих больных будет с каждым годом расти в связи с увеличением продолжительности жизни и по мере усиления процесса урбанизации.

Признавая наличие ряда заслуженных приоритетов в разных областях Российской медицины, к ним нельзя отнести состояние анализа эпидемиологии и ФЭ, а также ФЭК паркинсонизма. В то же время, ясно вырисовывается заинтересованность не только теоретической, но и практической медицины в получении как можно более точных данных по различным регионам России о численности пациентов с паркинсонизмом и об обеспечении их необходимыми препаратами с обязательным анализом адекватности и безопасности проводимой терапии. Эти данные приобретают тем большее значение, чем выше тенденции к росту заболеваемости, и следующее параллельно этому процессу увеличение поступления новых противопаркинсонических препаратов на фармацевтический рынок [7, 8, 9].

Для оценки эффективности проводимой терапии необходимо объективно представлять, какие тенденции преобладают в настоящее время в российских регионах среди этого контингента больных: выздоровление, стабилизация процесса, или, наоборот, его хронизация и постепенное прогрессирование с последующей инвалидизацией. Это должно быть основано на

Рис. 1

Распространенность БП
(по обобщенным данным — О. С. Левин, Л. В. Докадина; данные по г. Смоленску — Е. Я. Страчунская, И. В. Абраменкова)



точном знании эпидемиологии с анализом фармако-эпидемиологических показателей. Это первая стадия научного анализа проблемы, необходимая для осмысления данного процесса.

Изучение распространенности и заболеваемости паркинсонизмом с соотношением показателей к возрастным и социальным группам больных, к течению самого заболевания и так далее, задача хотя и не простая, но вполне выполнимая уже сегодня для любого региона России. Сложнее обстоит дело с методическими подходами организации фармакоэкономического анализа для обоснованности выбора оптимальных схем терапии пациентов с хроническими формами патологии, что связано как с постоянно меняющимися возможностями современного фармакологического рынка, так и с отсутствием адекватных моделей прогнозирования течения подобных заболеваний. Это уже следующая, вторая стадия научного анализа, завершающим этапом которого будут расчеты фармакоэкономической обоснованности пожизненной терапии для этих пациентов с учетом суточных дозировок, кратности приема и комбинаций различных лекарственных средств. Остановимся на этом этапе подробнее.

Последние годы характеризуются повышением интереса научной общественности и практикующих врачей к экономической эффективности лекарственной терапии. Во всем мире фармакоэкономические исследования широко вошли в практику изучения новых лекарственных препаратов, а их результаты являются обязательными для разработки формуляров любого уровня — от стационара до федеральных программ. В настоящее время в медицинских и фармацевтических журналах публикуются статьи, посвященные фармакоэкономическому анализу. При этом многие клиницисты не имеющие возможности заниматься критическим анализом соответствующей литературы, охотно пользуются готовыми результатами, особенно представленными в виде рекомендаций. В связи с этим возникает необходимость доработки адекватного дизайна фармакоэкономических исследований и их критическая оценка.

Ранее существовало мнение, что наиболее приоритетны результаты фармакоэкономических исследований, в которых анализируются данные, полученные непосредственно в ходе клинических испытаний. Однако впоследствии был сделан вывод о том, что даже если фармакоэкономический анализ запланирован как часть рандомизированного клинического исследования, для принятия адекватного решения часто необходимо дополнительное моделирование развернутое во времени и приближенное к реальной действительности по включению пациентов [11]. Таким образом, сегодня модельные исследования являются одним из широко применяемых видов фармакоэкономического анализа.

С другой стороны, современный подход в области лекарственного обеспечения состоит в рациональном

использовании средств, основанном на фармакоэкономическом анализе, включающем получение дополнительных данных о безопасности и эффективности применяемого лекарственного средства, обоснование целесообразности его применения с точки зрения экономики здравоохранения. Так, наиболее распространенный вид анализа — «стоимость — эффективность» представляет собой комплексное клинико—экономическое сравнение исследуемых альтернативных тактик лечебной работы при определенной патологии. При проведении таких исследований особое внимание уделяется достижению высокой эффективности лечения при наименьших затратах, что подразумевает также и рассмотрение необходимости коррекции возможных осложнений конкретной терапии. Так осуществляется поиск лекарственных средств, наиболее эффективных для лечения больных с теми или иными заболеваниями, что позволяет наилучшим образом воздействовать на динамику качества жизни пациентов.

Разработка стандартов диагностики и лечения заболеваний — одна из важнейших задач отечественного здравоохранения. Она предполагает использование принципов доказательной медицины в сочетании с профессиональным критическим анализом полученных результатов. Сегодня нет недостатка в информации, однако последняя часто основывается на мелких незначительных исследованиях или работах, сделанных недостаточно качественно. Встречается и другой вариант, когда трудно оценить предложенные кем-либо результаты из-за отсутствия стандартных методик как в оценке состояния больного, так и в лечении и прогнозировании течения заболевания с применением определенных схем медикаментозной терапии [8].

Основой стандартизации является внедрение в практическую медицину унифицированных подходов к медикаментозному лечению. Их создание и применение способствовало бы более рациональному расходованию материальных ресурсов здравоохранения. При выработке стандартов лечения в первую очередь должна определяться экономическая целесообразность применения препаратов, связанная со следующими медицинскими, фармакологическими и экономическими параметрами [10]:

- клиническим эффектом;
- наличием, частотой встречаемости и степенью выраженности побочных эффектов и осложнений;
- совместимостью с другими лекарствами;
- стоимостью лечения.

Особое значение фармакоэкономические исследования имеют для разработки стандартов лечения серьезных, широко распространенных заболеваний, способных вызвать утрату трудоспособности, инвалидизацию, что приводит к значительному увеличению расходов на медико-социальные мероприятия и выплаты.

Для оценки эффективности терапии, особенно хронических заболеваний, необходим четко регла-

ментированный анализ фармакоэпидемиологических показателей и расчеты фармакоэкономической обоснованности пожизненной терапии для пациентов с учетом суточных дозировок, кратности приема и комбинаций различных лекарственных средств.

В связи с вышеизложенным представляется актуальной разработка методологических подходов к созданию единой интеллектуальной информационной системы (в рамках информационной системы поддержки принятия решений) комплексного многокритериального анализа фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических показателей эффективности терапии паркинсонизма, что предполагает параллельное создание трех моделей и единую интерпретацию результатов моделирования (рис. 2).

Согласно приведенной на рис. 2. схеме предлагаемая информационная система включает в себя три модели. Первая модель (М1) — «динамическая модель качества жизни больных паркинсонизмом». В рамках разработки М1 создана динамическая модель качества жизни больных БП на основании учета индивидуальных особенностей течения заболевания (экспертной информации) в каждом конкретном случае, для чего необходимо провести:

- анализ результатов индивидуального анкетирования (создание универсальной анкеты «паркинсонизм» в ее электронной интерпретации с встроенными методами обработки экспертной информации);
- анализ фармакоэпидемиологических показателей;
- расчет и прогнозирование % Defined Daily Dose (DDD) — установленной суточной дозы по региону и в сравнении с показателями по РФ;
- описание специальных методов для создания модели (методов динамической классификации, анализа траекторий);
- обсуждение результата, возможности оценки ошибки модели.

Вторая модель (М2) — «адаптивная модель оптимизации прогноза и интеллектуальной поддержки процессов принятия решений на основе анализа фармакоэкономических показателей» (с целью повышения качества принимаемых решений и их оперативности). В рамках создания М2 использован специально разработанный метод прогнозирования, предполагающий отказ от существующих марковских и полумарковских моделей и допускающий максимальный учет экспертной информации о состоянии сегмента рынка фармакологической продукции, для этого необходимо провести:

- анализ и прогнозирование объемов продаж препаратов;
- описание специальных методов, применяемых для анализа и прогнозирования (восстановление пропущенных значений, гибридный метод для процессов с дрейфующим трендом);

- обсуждение и интерпретация результатов фармакоэкономического анализа, выработка стратегии принятия решений целесообразности терапии (по показателю стоимость/эффективность, прогноз развития ситуации в регионе и т. д.).

В рамках третьей модели (М3) — «фармакоэкономически обоснованная обобщенная модель оптимальной пожизненной терапии для больных паркинсонизмом» — обобщены выходные данные двух первых моделей для выработки стратегии проведения оптимальной пожизненной терапии для больных паркинсонизмом.

Таким образом, интеллектуальная информационная система включает: динамическую модель качества жизни больных паркинсонизмом; адаптивную модель оптимизации прогноза и интеллектуальной поддержки процессов принятия решений на основе анализа фармакоэкономических показателей и обобщенную модель оптимальной пожизненной терапии для пациентов с учетом суточных дозировок, кратности приема и комбинаций различных лекарственных средств. Все эти модели могут быть использованы как самостоятельные элементы анализа или в составе единой обобщенной системы оптимальной терапии больных паркинсонизмом.

Отдельно обсудим характер входной и выходной информации для всех трех моделей, рассматриваемых в рамках информационной системы.

М1 — «динамическая модель качества жизни больных паркинсонизмом».

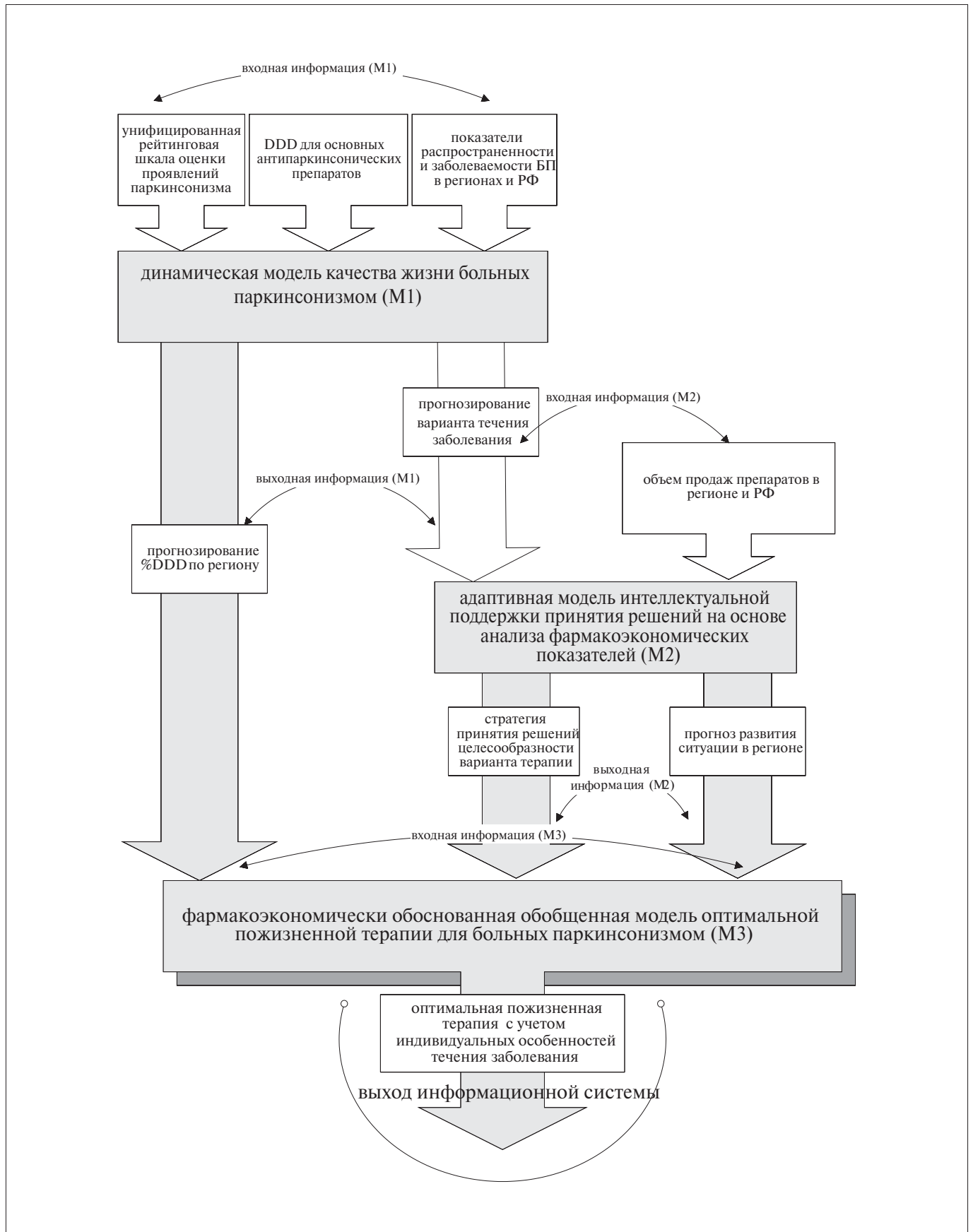
Входная информация:

- унифицированная рейтинговая шкала оценки проявлений паркинсонизма (в виде базы данных);
- DDD для основных антипаркинсонических препаратов (числовые данные);
- показатели распространенности и заболеваемости паркинсонизмом в регионах и РФ (числовые данные);

Одним из наиболее значимых документов является «Унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона» (УШОБ) — Unified Parkinson's Disease Rating Scale. Первый раздел этой шкалы посвящен оценке процессов мышления, поведения и настроения. Информация для его заполнения собирается путем опроса самого пациента, или лица, осуществляющего за ним уход (родственники, участковый врач, сиделка и т. д.). Данный раздел состоит из 4-х пунктов. В свою очередь, каждый симптом имеет четыре градации, из которых нужно выбрать что-то одно. Информация при первом визите пациента к специалисту касается степени выраженности данных симптомов с момента появления первых признаков паркинсонизма. При дальнейших посещениях необходимо оценивать изменения, произошедшие со времени предыдущего визита.

Второй раздел имеет целью оценить возможность выполнения больным обычной (рутинной) работы.

Структурная схема интеллектуальной информационной системы



Получаемая информация также имеет анамнестический характер и оценивается либо с момента начала заболевания, либо за временные промежутки между визитами к врачу. Этот раздел состоит из 13 пунктов, имеющих по 4 градации в каждом.

Третий раздел касается моторных функций. Информация для его заполнения собирается непосредственно во время осмотра. Так как на степень тяжести каждого из приведенных здесь симптомов могут повлиять состояния включения/выключения (on/off периоды), которые, в свою очередь, колеблются в зависимости от времени суток и времени приема предыдущей дозы препарата, то важно, чтобы пациент обследовался всегда примерно в одно и то же время. Лучше, если это будет происходить в течение 1-3 часов после приема лекарственных средств, что позволит оценить адекватность типа и дозы рекомендованного препарата. Раздел состоит из 14 пунктов и оценивается по 4-бальной шкале.

Четвертый раздел посвящен возможным осложнениям допаминергической терапии. Он важен для определения переносимости пациентами того или иного препарата и решения вопроса об изменении дозы, ее своевременном снижении при выявлении признаков передозировки. В разделе 11 пунктов, которые оцениваются исходя из предложенных в каждом пункте 4 баллов, или просто «да»-«нет».

Используя данные, полученные при заполнении унифицированной шкалы, описанной выше, можно попытаться определить, является ли каждый конкретный случай идиопатической болезнью Паркинсона, или мы имеем дело с паркинсоническим синдромом. Для этого принято руководствоваться материалами Мозгового банка Общества Болезни Паркинсона Великобритании, где имеются клиничко-диагностические критерии Gibb WRG and Lees AJ от 1988 года (UK Parkinson's Disease Society Brain Bank) [12, 17, 18]. Позитивные критерии включают симптомы, характерные для паркинсонизма, такие, как мышечная ригидность, тремор покоя и постуральная нестабильность. Критерии исключения содержат указание в анамнезе на перенесенные инсульты, травмы головного мозга, энцефалиты; обнаружение при обследовании на компьютерной томографии признаков опухоли мозга, выраженной гидроцефалии или энцефалопатии; наличие у пациента органической неврологической симптоматики, отличной от болезни Паркинсона (например, мозжечковых симптомов) или данные о проведении курсовой терапии нейролептиками. Все это может сопровождаться паркинсоническим синдромом в той или иной степени выраженности, что нужно дифференцировать с идиопатической формой заболевания [1, 3, 4, 20].

Установив диагноз болезни Паркинсона, на следующем этапе приступают к определению ее стадии. Для этого существует «Шкала Hoehn и Yahr» — Hoehn and Yahr Staging. Разграничительными признаками здесь являются: присутствие симптомов заболевания с одной

или с двух сторон, наличие или отсутствие постуральной нестабильности и общая тяжесть состояния, связанная со скованностью и гиподинамией.

Методы обработки информации: методы динамической классификации, гибридный метод прогнозирования сложных процессов с дрейфующим трендом [5].

Выходная информация:

- формирование динамических моделей: «нарастающая симптоматика за период от начала заболевания»; «без перемен»; «улучшение»;
- прогнозирования %DDD по региону и в сравнении с показателями по РФ по основным антипаркинсоническим препаратам.

Форма представления — официально зарегистрированный программный продукт на использованный метод анализа.

M2 — «адаптивная модель оптимизации прогноза и интеллектуальной поддержки процессов принятия решений на основе анализа фармакоэкономических показателей».

Входная информация:

- объем продаж препаратов в регионе и РФ (например, рис. 3.);
- результаты прогнозирования течения заболевания (по модели M1)

Методы обработки информации: методы восстановления пропущенных значений, гибридный метод для процессов с дрейфующим трендом.

Выходная информация:

- выработка стратегии принятия решений целесообразности терапии (по показателям стоимость/эффективность, прогноз развития ситуации в регионе и т.д.).

Форма представления — официально зарегистрированный программный продукт на использованный метод анализа.

M3 (результатирующая) — фармакоэкономически обоснованная обобщенная модель оптимальной пожизненной терапии для больных паркинсонизмом.

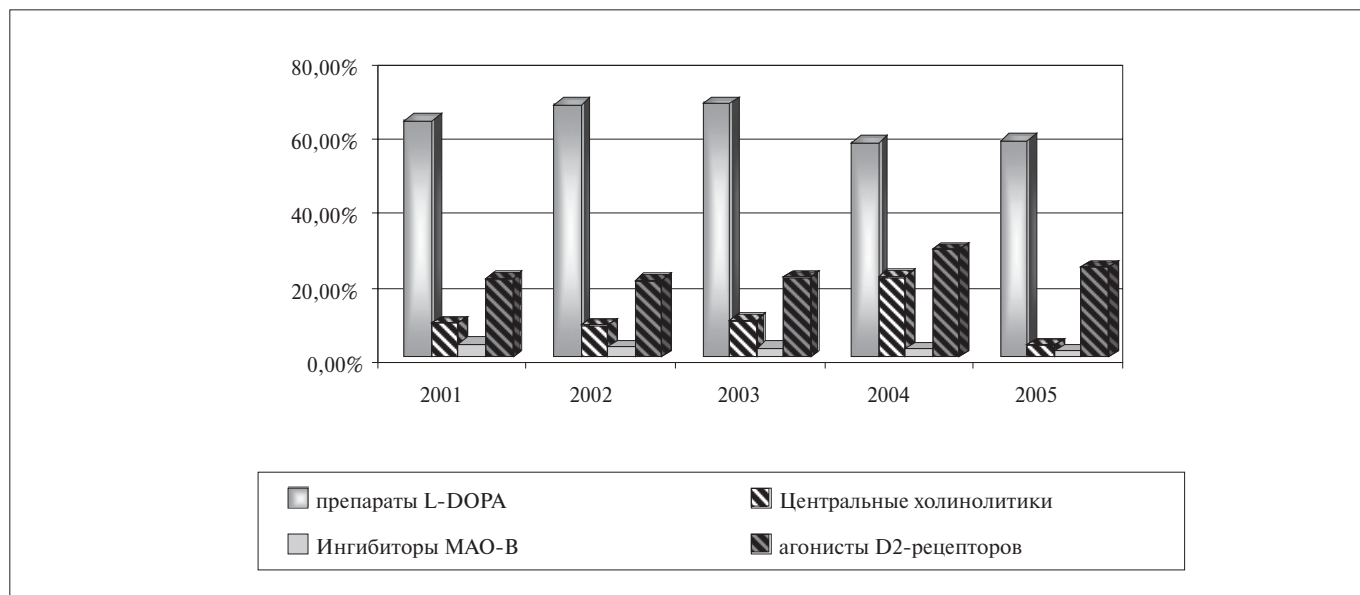
В рамках третьей модели предполагается обобщить выходные данные двух первых моделей для выработки стратегии проведения оптимальной пожизненной терапии для больных паркинсонизмом.

Форма представления — официально зарегистрированный комплекс программ.

Заключение

Проблема паркинсонизма, зародившаяся еще во времена античности, не только не исчезает, напротив, в настоящее время в связи с рядом объективных факторов развития общества к ней добавляются все новые и новые аспекты, требующие внимания для своего решения со стороны как функциональной неврологии (поиски новых путей решения проблемы), так и клинической нейрофармакологии (оптимизация патогенетической экономически оправданной терапии).

Объем продаж антипаркинсонических препаратов за 2001-2005 гг.



Болезнь Паркинсона и симптоматический паркинсонизм — это тяжелые хронические поражения ЦНС, с которыми, однако в настоящее время неврологи и нейрохирурги уже пытаются бороться. Для этого разработано много направлений и методов. Для каждого из них существует ряд показаний и противопоказаний, что лишний раз подчеркивает необходимость инди-

видуализации терапии для каждого пациента с этой патологией. Мы надеемся, что в этом немалую помощь окажут созданные и предложенные нами для использования в практическом здравоохранении модели развития заболевания, учитывающие как индивидуальное развитие клиники, так и использование конкретных схем терапии.

Литература

1. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. М., 1999; 416.
2. Гусев Е.И., Гехт А.Б. Болезнь Паркинсона. Основные направления лечения. *Medicum*, 2000; 2:2.
3. Дубенко Е.Г., Абитова Г.К. Клинические и терапевтические аспекты паркинсонизма: Тез Докл. М., 1991.
4. Жученко Т.Д., Вейн А.М., Голубев В.Л. и др. Сосудистый паркинсонизм *Журн Неврол и психиатр* 1998; 4: 62-65.
5. Круглов В.В., Дли М.И. Интеллектуальные информационные системы. М., Издательство Физико-математической литературы 2002; 256.
6. Левин О.С., Докадина Л.В. Эпидемиология паркинсонизма и болезни Паркинсона. *Неврологический журнал* 2005; 5: 10: 41-49.
7. Плавинский С.Л. Конец героической медицины. *Медицинский вестник* 2005; 29: 336: 4.
8. Стаурина Н. Айсберг доказательной медицины. *Медицинский вестник* 2005; 27: 334: 8.
9. Смирнов Ф. Доказательная медицина — ценный инструмент. *Медицинская газета* 2005; 90: 11.
10. Чуканова Е.И. Фармакоэкономический анализ эффективности применения актовегина, кавитона и трентала у больных с дисциркуляторными энцефалопатиями. *Качественная клиническая практика*, 2001; 1: 72-75.
11. Яковлев С.В., Рудакова А.В. Модельные фармакоэкономические исследования в антимикробной химиотерапии: методология проведения и необходимость учета дополнительных факторов. *Клиническая фармакология и терапия* 2004; 13: 2.
12. Bajaj N. P. The genetics of Parkinson's disease and parkinsonian syndromes. *J Neurol* 1998; 245:10:625-633.
13. Baldereschi M., Di Cardo A., Rocca W. A. Working group Parkinson's disease and harkinsonism in a longitudinal study. Twofold higher incidence in men. *Neurology* 2000; 55: 1358-1363.
14. Bennett D.A., Beckett L.A., Murray A. M. Prevalence of parkinsonian signs and associated mortality in a community population of older people. *N Engl J Med* 1996; 334: 71-76.
15. Bennet J. P., Piercey M. F. *Journal of Neurological Sciences* 1999; 163: 25-31.
16. Bower J. H., Maraganore D. M., McDonnell S. K., Rocca W. A. Incidence and distribution of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990. 1999; 52: 1214-1220.
17. Lang A. E., Lozano A. M. Parkinson's Disease. *New Engl J of Medicin* 1998; 339: 16: 1130-1143.
18. Manyam B. V. Parkinson's Practical Guidelines for Management of Parkinson Disease. *J. Of the American Board of Family Practice* 1997; 10: 6: 1006-1027.
19. Mutch W. J., Dingwall-Fordyce I., Downie A. W. et al. Parkinson's disease in a Scottish city. *Br Med J* 1986; 292: 534-536.
20. Wood N. Genetic aspects of parkinsonism. *Baillieres Clin Neurol* 1997; 6: 1: 37-53.
21. Zang Z., Roman G. Worldwide occurrence of Parkinson's disease: a updated review. *Neuroepidemiology* 1993; 20: 112-117.