

Фармакоэкономический анализ применения прамипексола пролонгированного действия в режиме монотерапии на ранних стадиях болезни Паркинсона

Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В.

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

Резюме. *Цель.* Провести клинико-экономическую оценку целесообразности применения прамипексола пролонгированного действия (ПД) в режиме монотерапии при лечении болезни Паркинсона. *Методология анализа.* Использовали моделирование на основе результатов клинических исследований. Проводили оценку фармакоэкономических показателей эффективности и полезности затрат, а также анализ «влияния на бюджет». Учитывали прямые медицинские затраты, такие как стоимость терапии и затраты на коррекцию неблагоприятных явлений. *Результаты.* Препарат Мирапекс® ПД имеет наименьший показатель затраты-эффективность (31 499 руб. за 1 одного пациента в год, ответившего на противопаркинсоническую терапию) и наименьший показатель полезности затрат (2 562 руб. за снижение степени нарушения дневной активности и выраженности двигательных нарушений на 1 балл по шкале UPDRS). Анализ «влияния на бюджет» показал, что применение препарата Мирапекс® ПД приводит к экономии затрат на терапию болезни Паркинсона в течение 1 года по сравнению с препаратом Проноран® на 6 499 руб. (на 20 %), Реквип Модутаб® на 26 918 руб. (на 51%) и Азилект® на 24 966 руб. в год на 1 пациента (на 49%). Таким образом, Мирапекс® ПД является доминирующей схемой терапии БП, будучи одновременно наиболее эффективной и наименее затратной схемой лечения.

Ключевые слова: фармакоэкономика, анализ эффективности затрат, анализ полезности затрат, анализ влияния на бюджет, болезнь Паркинсона, прамипексол пролонгированного действия

Pharmacoeconomic evaluation of pramipexole extended release monotherapy in early Parkinson's disease

Belousov D.U., Afanasyeva E.V.

LLC «Center of Pharmacoeconomics Research», Moscow, www.HealthEconomics.ru

Abstract. *Objective.* Health economic expertise of pramipexole extended release monotherapy at early stages of Parkinson's disease. *Methods.* An economic model was developed based on clinical studies to derive comparative information on the effectiveness, utility and direct medical costs of antiparkinsonian treatment strategies over a year period. Cost-effectiveness, cost-utility and budget impact of comparative therapies were assessed. *Results.* Mirapex® extended release (ER) has the lowest cost-effectiveness ratio (31 499 rub. per a patient a year responded to antiparkinsonian therapy) and the lowest cost-utility ratio (2 562 rub. for decrease of degree of abnormalities of daily activities and motive abnormalities per a point of UPDRS scale). Budget impact analysis demonstrated that pramipexole ER monotherapy resulted in cost saving of 6 499 rub. (20 %) compared to Pronoran®, 26 918 rub. (51%) compared to Requip Modutab® and 24 966 rub. (49%) compared to Azilect® per a year of therapy. Mirapex® ER was the dominant strategy demonstrating higher effectiveness at lower costs in Parkinson's disease treatment.

Keywords: pharmacoeconomics, outcome research, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, Parkinson's disease, pramipexole extended release

Автор, ответственный за переписку:

Белоусов Дмитрий Юрьевич — генеральный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва; e-mail: clininvest@mail.ru, тел. +7 (910) 449-22-73, 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 (телец 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) [9].

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 100 000 населения в год [10].

Среди лиц старше 60 лет распространённость достигает 1%, а среди лиц старше 80 лет — 4% [10].

Соотношение мужчин и женщин среди пациентов с БП в среднем составляет 1,46 [10].

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 [20]. Более того, согласно последним данным литературы, моторные флуктуации (колебания двигательной активности) и лекарственные дискинезии (насильственные 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 [20].

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 [20].

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 пациентам (до 55 лет) с дрожательными формами БП при сохранённых когнитивных функциях. Холинолитики незначительно влияют на ригидность и акинезию, постуральную нестабильность. Побочные эффекты (галлюцинации, дезориентация, нарушение аккомодации, повышение внутриглазного давления, задержка мочеиспускания, тахикардия и др.) при применении этой группы лекарственных средств встречаются значительно чаще, 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 [20]. 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 [11].

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 [20].

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

Цель анализа

Целью данного анализа являлась оценка фармакоэкономических показателей эффективности и полезности затрат, а также оценка «влияния на бюджет» у пациентов с болезнью Паркинсона при применении противопаркинсонических препаратов в режиме монотерапии.

Задачи анализа

Задачи анализа включали в себя:

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

Методология анализа

Анализ литературных источников. Нами был проведён анализ литературных источников, посвящённых клиническим и фармакоэкономическим исследованиям по БП в следующих базах данных: PubMed, Current Contents, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews, www.elibrary.ru. Ключевыми словами для поиска информации были следующие: *cost-effectiveness, cost-utility, budget impact, 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 2014 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). Клинический 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» [13], который включал анализ «эффективности затрат» (CEA), анализ «полезности затрат» (CUA), дисконтирование, анализ «влияния на бюджет», анализ чувствительности. Все экономические анализы выполнены в программе MS Excel, 2012.

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 [21].

Анализ эффективности затрат (Cost Effectiveness Analysis / 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 % отивших на лечение.

Анализ полезности затрат (Cost Utility Analysis / 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.

Анализ влияния на бюджет (Budget Impact Analysis / BIA). Расчет влияния на бюджет был произведён на основании данных об объёме тендерных закупок по данным IMS за 2014 г. и усреднённых дневных доз.

Анализ чувствительности. Для проведения анализа чувствительности полученных результаты мы пошагово ($\pm 5\%$) увеличивали и уменьшали стоимости, эффективность (% отивших на лечение) и полезность (баллы по шкале UPDRS) до $\pm 25\%$, что приводило к соответствующим изменениям показателей бюджетных затрат, CER и CUR.

Экономические показатели. Все расчёты выполнены в рублёвых ценах 2015 года. Окончательные расчёты выражены в показателях CER и CUR.

Основные результаты анализа

Препараты сравнения

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

Эффективность препарата Проноран® 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 приема 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. [14].

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

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

Фармакотерапевтическая эффективность препарата 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 прини-

мать 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 дозы 0,375 мг/сут. и затем повышать каждые 7 дней. Для предотвращения нежелательных побочных эффектов, дозу следует подбирать до достижения максимального терапевтического эффекта [14].

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 дозы 4,5 мг/сут.

В дальнейшем, при поддерживающем лечении, терапевтическая доза должна находиться в интервале от 0,375 мг до максимальной дозы 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) [14].

Компенсировав 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 [14].

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 увеличением дозы.

Следует иметь в виду необходимость титрования дозы при пропуске дозы (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. [14].

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® (разагилин). 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 MAO-B длительность эффекта разагилина не лимитирована периодом полужизни и его частый повторный приём не требуется. Поэтому разагилин 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 MAO первого поколения (селегелин) 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 разагилин (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® ПД, Реквип Модутаб® и Азилект® показана в табл. 1.

Стоимость препаратов сравнения

Средняя оптовая стоимость препаратов сравнения была получена из базы данных IMS Health за 2014 г. (табл. 3) [3].

Сравнительная частота побочных эффектов, встречающаяся у $\geq 5\%$ пациентов, принимающих препараты Проноран® [5], Мирапекс® ПД [17], Реквип Модутаб® [18] и Азилект® [15]

Побочный эффект*	Проноран®, %	Мирапекс® ПД, %	Реквип Модутаб®, %	Азилект®, %	Лечение**	Стоимость, уп., руб.
<i>Желудочно-кишечный тракт</i>						
Тошнота	12	22	12	—	Мотилиум 10 мг №10	302,70р.
Рвота	—	—	12	—	Мотилиум 10 мг №10	302,70р.
Боль/дискомфорт в животе	6	—	6	7	Но-шпа 40 мг №20	100,17р.
Гастроэнтерит	—	—	—	3	Регидрон пор д/р-ра внутрь пак 18.9г №4	298,00р.
Запор	—	12	—	—	Сенаде 13,5 мг №20	27,20р.
<i>Центральная нервная система</i>						
Головокружение	7,5	25	6	—	Бетасерк 8 мг №30	349,00р.
Головная боль	—	—	5	14	Парацетамол 500 мг №10	35,00р.
Падения	—	—	10	5	Нет	
Парестезии	—	—	5	—	Нет	
Гипокинезия	—	—	5	—	Нет	
Сонливость	6	6	11	—	Кофеин-бензоат натрия 100 мг №10	25,00р.
Спутанность сознания	6,5	—	5	—	Нет	
Галлюцинации	—	9	5	—	Нет	
Депрессия	—	—	—	5	Ново-Пассит тб п/о 200мг бл №30	328,00р.
Тревога	6,5	—	—	—	Ново-Пассит тб п/о 200мг бл. №30	328,00р.
Бессонница	6,5	17	—	—	Донормил 15 мг №30	238,00р.
<i>Сердечно-сосудистая система</i>						
Обморок	—	—	11	—	Нашатырно-анисовые капли 25 мл	13,00р.
Постуральная гипотензия	6,5	—	—	—	Нет	
Ортостатическая гипотензия	—	—	6	—	Нет	
Артериальная гипертензия	9,5	—	5	—	Эналаприл 10 мг №20	10,50р.
<i>Мочеполовая система</i>						
Частое мочеиспускание	—	6	—	—	Нет	
<i>Иммунологические</i>						
Вирусные инфекции	—	—	8	—	Зовиракс крем для наружн прим 5% туба 2г №1	175,00р.
<i>Общие</i>						
Усталость	—	—	7	—	Нет	
Боль	—	—	8	—	Парацетамол 500 мг №10	35,00р.
Отеки голеней	5	5	6	—	— дозы	
Астения	—	14	5	—	Нет	

Таблица 1 (продолжение)

Органов дыхания						
Фарингит	—	—	6	—	Фарингосепт 10 мг №10	65,00р.
Органов зрения						
Нарушение зрения	—	—	6	—	Нет	
Костно-мышечная система						
Артралгия	—	—	—	7	Вольтарен тб п/о пролонгир действ 100 мг бл №10	67,50р.
Инфекции						
Гриппоподобные состояния	—	—	—	5	Аспирин 500 мг №10	129,00р.

Примечания: — в анализ мы брали риск развития неблагоприятных лекарственных реакций (НЛР) ≤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 2

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

Побочный эффект	Проноран®	Мирапекс® ПД	Реквип Модутаб®	Азилект®
Желудочно-кишечный тракт				
Тошнота	36,32р.	66,59р.	36,32р.	—
Рвота	—	—	36,32р.	—
Боль/дискомфорт в животе	6,01р.	—	6,01р.	7,01р.
Гастроэнтерит	—	—	—	8,94р.
Запор	—	3,26р.	—	—
Центральная нервная система				
Головокружение	26,18р.	87,25р.	20,94р.	—
Головная боль	—	—	1,75р.	4,90р.
Падения	—	—	—	—
Парестезии	—	—	—	—
Гипокинезия	—	—	—	—
Сонливость	1,50р.	1,50р.	2,75р.	—
Спутанность сознания	—	—	—	—
Галлюцинации	—	—	—	—
Депрессия	—	—	—	16,40р.
Тревога	21,32р.	—	—	—
Бессонница	15,47р.	40,46р.	—	—
Сердечно-сосудистая система				
Обморок	—	—	1,43р.	—
Постуральная гипотензия	—	—	—	—
Ортостатическая гипотензия	—	—	—	—
Артериальная гипертензия	1,00р.	—	0,53р.	—
Мочеполовая система				
Частое мочеиспускание	—	—	—	—
Иммунологические				
Вирусные инфекции	—	—	14,00р.	—

Таблица 2 (продолжение)

Общие				
Усталость	—	—	—	—
Боль	—	—	2,80р.	—
Отеки голеней	—	—	—	—
Астения	—	—	—	—
Органов дыхания				
Фарингит	—	—	3,90р.	—
Органов зрения				
Нарушение зрения	—	—	—	—
Костно-мышечная система				
Артралгия	—	—	—	4,73р.
Инфекции				
Гриппоподобные состояния	—	—	—	6,45р.
ИТОГО:	107,80р.	199,07р.	126,75р.	48,43р.

Примечания: * — мы сделали допущение, что все неблагоприятные лекарственные реакции разовьются в течение первых 6 мес. лечения; ** — цены на препараты были взяты из базы данных [19] за март 2015 г., учитывалась минимальная стоимость 1 упаковки.

Таблица 3

Средняя оптовая стоимость препаратов сравнения [3]

Препарат	Доза, упаковка	Ср. цена за уп., руб.	Цена за 1 таблетку, руб.
Проноран®	табл. 50 мг №30	496,08	16,54
Мирапекс® ПД	табл. 0,375 мг №10	127,69	12,77
	табл. 1,5 мг №30	1 873,16	62,44
	табл. 3 мг №30	2 863,63	95,45
Реквип Модутаб®	табл. 2 мг №28	1 458,49	52,09
	табл. 4 мг №28	1 898,15	67,79
	табл. 8 мг №28	4 552,69	162,60
Азилект®	табл. 1 мг №30	4 477,92	149,26

Таблица 4

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.	115,75	231,50	347,25	347,25	27 780,35	28 822,11
Суточная доза, мг	2	4	6	8	8	
Реквип Модутаб® , руб.	364,62	474,54	839,16	1138,17	54 632,32	57 448,81
Суточная доза, мг	0,375	0,75	1,5	1,5	1,5	
Мирапекс® ПД , руб.	89,38	178,77	437,07	437,07	19 668,16	20 810,45
Суточная доза, мг	1	1	1	1	1	
Азилект® , руб.	1044,85	1044,85	1044,85	1044,85	50152,75	54 332,15

В результате проведённых расчётов, стоимость первого года терапии при использовании сравниваемых препаратов составила (табл.4):

- Проноран® — 28 822 руб.;
- Мирапекс® ПД — 20 810 руб.;
- Реквип Модутаб® — 57 449 руб.;
- Азилект® — 54 332 руб.

Стоимость первого года терапии с учётом лечения побочных эффектов (табл. 5) составила на препарате:

- Проноран® — 28 930 руб.;
- Мирапекс® ПД — 21 009 руб.;
- Реквип Модутаб® — 57 575 руб.;
- Азилект® — 54 380 руб.

Эффективность препаратов сравнения

Были проанализированы данные клинических исследований: пирибедил [5], прамипексол [4], ропинирол [7], разагилин [6]. Сравнительная эффективность препаратов показана в табл. 6.

Анализ «эффективности затрат»

При анализе «эффективности затрат» (СЕА) мы получили, что препарат Мирапекс® ПД имеет наименьший

показатель CER равный 31 499 руб. Таким образом, препарат Мирапекс® ПД является доминирующей схемой терапии, будучи одновременно наиболее эффективной и наименее затратной альтернативой (табл. 7).

Анализ «полезности затрат»

При анализе «полезности затрат» (CUA) мы получили, что препарат Мирапекс® ПД имеет наименьший показатель CUR равный 2 562 руб. за снижение степени нарушения дневной активности и выраженности двигательных нарушений на 1 балл по шкале UPDRS (табл. 8).

Анализ «влияния на бюджет»

В анализе «влияния на бюджет» учитывались только расходы на противопаркинсоническую терапию, поскольку предполагалось, что препараты для коррекции нежелательных реакций приобретаются за личные средства пациентов. Анализ затрат на терапию препаратами сравнения в течение 1 года (табл. 9) показал, что применение препарата Мирапекс® ПД приводит к значительной экономии затрат в системе здравоохранения.

Таблица 5

Расчёт стоимости терапии БП препаратами сравнения в течение 1 года лечения с учётом стоимости подбора дозировок и коррекции побочных эффектов

Показатели	Проноран®	Мирапекс® ПД	Реквип Модутаб®	Азилект®
1 год терапии, руб.	28 822,11	20 810,45	57 448,81	54 332,15
Побочные эффекты, руб.	107,80	199,07	126,75	48,43
ИТОГО, руб.	28 929,91	21 009,52	57 575,56	54 380,58

Таблица 6

Эффективность препаратов сравнения

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

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

Таблица 7

Анализ «эффективности затрат»(СЕА) препаратов сравнения

Показатели	Проноран®	Мирапекс® ПД	Реквип Модутаб®	Азилект®
Затраты на 1 год терапии, руб.	28 930	21 009	57 576	54 381
Доля пациентов, ответивших на терапию	0,420	0,667	0,640	0,640
CER, руб.	68 881	31 499	89 962	84 970
Результат	—	доминирует	—	—

Также был проведён анализ стоимости 1 года терапии препаратами сравнения с учётом возможной смены терапии по причине неэффективности (табл. 6), по истечении 6 месяцев с начала приёма (табл. 10). При этом стоимость терапии переключения была рассчитана исходя из предположения, что вероятности назначения каждого из оставшихся препаратов сравнения будут равны 33,3%.

Расчёт стоимости первого года терапии с учетом смены терапии по причине неэффективности (табл. 10) показал следующие затраты на 1 пациента в год:

- Проноран® — 32 799 руб.;
- Мирапекс® ПД — 26 300 руб.;
- Реквип Модутаб® — 53 218 руб.;
- Азилект® — 51 266 руб.

Затраты на одного пациента в год при замене терапии на терапию препаратом Мирапекс® ПД, с

учётом замены назначенного препарата при неэффективности терапии после 6 месяцев приведены в табл. 11.

Проведённый анализ «влияния на бюджет» (табл. 9 и 11) показал, что наибольшая экономия бюджетных средств достигается при терапии БП препаратом Мирапекс® ПД.

Анализ чувствительности

В настоящем исследовании проводился двухфакторный анализ чувствительности. Показатели эффективности и, отдельно, показатели полезности терапии пошагово $\pm 5\%$ изменяли в сторону увеличения, при одновременном снижении показателя стоимости терапии. Аналогично, изменяли показатели в сторону снижения эффективности / полезно-

Таблица 8

Анализ «полезности затрат» (CUA) препаратов сравнения

Показатели	Проноран®	Мирапекс® ПД	Реквип Модутаб®	Азилект®
Стоимость 1 года терапии, руб.	28 930	21 009	57 576	54 381
Общая оценка UPDRS II + III, баллы	-6,1	-8,2	-0,3	-2,74
CUR, руб.	4 743	2 562	191 919	19 847
Результат	—	доминирует	—	—

Таблица 9

Прямые медицинские затраты на одного пациента в год при замене на препарат Мирапекс® ПД

Показатели	Проноран®	Мирапекс® ПД	Реквип Модутаб®	Азилект®
Стоимость терапии, руб.	28 822	20 810	57 449	54 332
Экономия затрат, руб.	8 012	0	36 638	33 522
Доля экономии от годовой стоимости курса, %	28%	0%	64%	62%

Таблица 10

Прямые медицинские затраты на одного пациента в год с учётом замены назначенного препарата при неэффективности терапии после 6 месяцев

Препарат	Затраты на терапию в течение первых 26 недель, руб.	Затраты на терапию в последующие 26 недель, руб.	Суммарные затраты на год терапии, руб.
Проноран®	13 774,42	19 024,82	32 799,24
Реквип Модутаб®	27 856,30	25 362,08	53 218,39
Мирапекс® ПД	10 757,84	15 542,20	26 300,03
Азилект®	27 166,07	24 100,05	51 266,12

Таблица 11

Прямые медицинские затраты на одного пациента в год при замене на препарат Мирапекс® ПД, с учётом замены назначенного препарата при неэффективности терапии после 6 месяцев

Показатели	Проноран®	Мирапекс® ПД	Реквип Модутаб®	Азилект®
Стоимость 1 года, руб.	32 799	26 300	53 218	51 266
Экономия бюджета на 1 пациента в год, руб.	6 499	0	26 918	24 966
Доля экономии от годовой стоимости курса, %	20%	0%	51%	49%

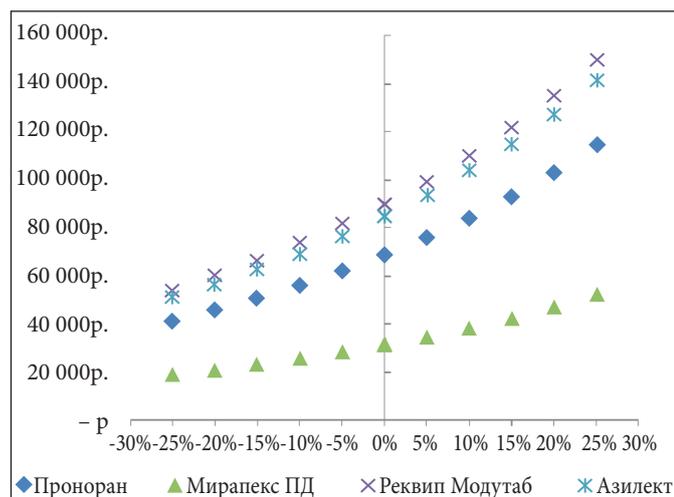


Рис. 1. Анализ чувствительности показателей эффективности затрат (CER)

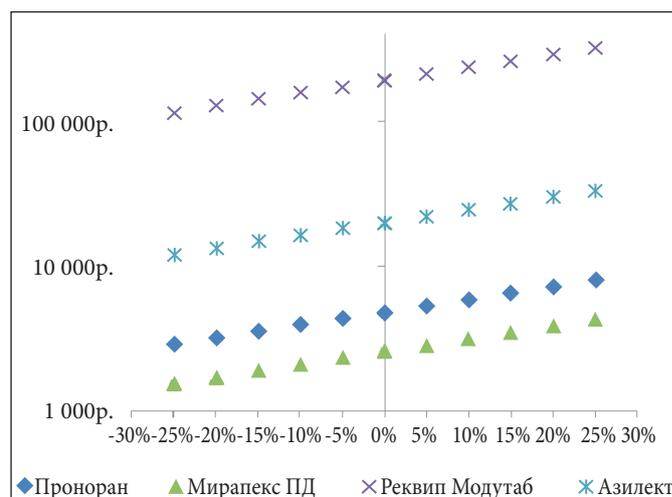


Рис. 2. Анализ чувствительности показателей полезности затрат (CUR)

сти и увеличения стоимости. Изменения значений показателей CER и CUR представлены на рисунках 1 и 2. Результат анализа чувствительности показал, что препарат Мирапекс® ПД остаётся наиболее затратно-эффективным (рис. 1) и утилитарно-эффективным (рис. 2) во всём диапазоне изменений показателей. Таким образом, анализ чувствительности подтвердил полученные результаты.

Основные выводы

Фармакоэкономический анализ показал:

- препарат Мирапекс® ПД имеет наименьший показатель затраты-эффективность (CER) равный 31 499 руб. за 1 одного пациента в год, ответившего на противопаркинсоническую терапию. Таким образом, препарат Мирапекс® ПД является наиболее эффективным противопаркинсоническим препаратом с клинико-экономической точки зрения. По критерию затраты-эффективность исследуемые препараты можно расположить в следующем порядке: Мирапекс® ПД → Проноран® → Азилект® → Реквип Модутаб®;
- препарат Мирапекс® ПД имеет наименьший показатель полезности затрат (CUR) равный 2 562 руб. за снижение степени нарушения дневной активности и выраженности двигательных нарушений на 1 балл по шкале UPDRS. По критерию затраты-полезность исследуемые препараты можно расположить в следующем порядке: Мирапекс® ПД → Проноран® → Азилект® → Реквип Модутаб®;
- анализ «влияния на бюджет» показал, что Мирапекс® ПД приводит к экономии затрат на терапию болезни Паркинсона в течении 1 года по сравнению с препаратом:

- Проноран® на 6 499 руб. в год на 1 пациента (на 20%),
- Реквип Модутаб® на 26 918 руб. в год на 1 пациента (на 51%),
- Азилект® на 24 966 руб. в год на 1 пациента (на 49%);
- Мирапекс® ПД является доминирующей схемой терапии БП, будучи одновременно наиболее эффективной и наименее затратной альтернативой;
- анализ чувствительности подтвердил полученные результаты.

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

Ограничения исследования

Проведённые 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, доказать фармацевтическую и терапевтическую эквивалентность;
- 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;
- используемые в фармакоэкономическом исследовании исходные клинические данные, полученные в результате рандомизированных клинических исследований, могут отличаться

от таковых в популяции больных в «реальном мире».

Конфликт интересов

Данный фармакоэкономический анализ был профинансирован фармацевтической компанией ООО «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, 2014 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. *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.
8. *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.
9. Болезнь Паркинсона / Левин О.С., Фёдорова Н.В. — 3-е изд. — М.: МЕДпресс-информ, 2012. — 353 с.: ил.
10. *Левин О.С., Докадина Л.В.* Эпидемиология паркинсонизма и болезни Паркинсона // *Неврологический журнал*, 2005 г., №5, стр. 41—49.
11. 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»).
12. О производстве и использовании валового внутреннего продукта (ВВП) за 2011 год. Федеральная служба государственной статистики, 2013 г. <http://www.gks.ru>.
13. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» 91500.14.0001-2002.
14. Регистр лекарственных средств России® РЛС® [Электронный ресурс]. URL: <http://www.rlsnet.ru>.
15. Справочная система — Drug Information Online. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.drugs.com/pro/azilect.html>.
16. Справочная система — Drug Information Online. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.drugs.com/pro/mirapex.html>.
17. Справочная система — Drug Information Online. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.drugs.com/sfx/mirapex-er-side-effects.html>.
18. Справочная система — Drug Information Online. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.drugs.com/sfx/quip-xl-side-effects.html>.
19. Справочная система о наличии лекарств в аптеках г. Москвы — Медлюкс. [Электронный ресурс]. URL: www.medlux.ru. Дата обращения: март 2013.
20. *Фёдорова Н.В.* Применение прамипексола немедленного и постепенного высвобождения на разных стадиях болезни Паркинсона // *Нервные болезни*, №1, 2012 г., стр. 18-23.
21. *Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серник В.Г.* Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований. // *Фармакоэкономика*. 2009; №4: с.10-13.