

На правах рукописи

СТРАЧУНСКАЯ Елена Яковлевна

**ПАРКИНСОНИЗМ:  
ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ НА ОСНОВЕ  
МНОГОКРИТЕРИАЛЬНОГО АНАЛИЗА  
ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ И  
ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ**

14.00.13 – нервные болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Смоленск – 2008

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Смоленская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, профессор                      Голубев Валерий Леонидович

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор                      Зенков Леонид Ростиславович

доктор медицинских наук, профессор                      Федорова Наталья Владимировна

доктор медицинских наук, профессор                      Иллариошкин Сергей Николаевич

**Ведущее учреждение:** ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита состоится «23» октября 2008 г. в 10 часов на заседании Диссертационного Совета Д.208.071.02 при ГОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (123995, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (125445, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19)

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2008 г.

Ученый секретарь Диссертационного Совета,  
доктор медицинских наук, профессор

Кицак В. Я.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Паркинсонизм является значимой медицинской и социальной проблемой, занимая одно из ведущих мест в структуре заболеваемости у пожилого контингента населения. При анализе нейродегенеративной патологии болезнь Паркинсона (БП) оказывается в числе четырех наиболее частых заболеваний (Артемьев Д. В., 2005, Rajput A. H. с соавт., 2003).

Наряду с достаточно высокой распространенностью этой патологии, имеется тенденция к дальнейшему росту этого показателя в связи с увеличением продолжительности жизни и численности населения пожилого и старческого возраста (Левин О. С. с соавт., 2005). Согласно информации из разных литературных источников последних лет больные с паркинсонизмом составляют в нашей стране от 1% до 2,4% среди лиц пожилого возраста (Шток В. Н. с соавт., 2002).

Это заболевание в значительной степени снижает качество жизни пациентов, постепенная инвалидизация которых обуславливает существенные экономические и социальные издержки для государства (Якимовский Ф. Ф., 2000). В связи с этим возрастает необходимость оптимизации пожизненной индивидуальной фармакотерапии паркинсонизма, обоснованной патогенетически и оправданной с экономической точки зрения.

Существующие стандартные схемы лечения часто бывают малоэффективными, так как не учитывают особенностей индивидуального течения заболевания конкретного пациента (Федорова Н. В. с соавт., 2006). В решении этого вопроса несомненную помощь могут оказать разработка моделей развития заболевания, учитывающих как индивидуальность клинических проявлений, так и применение конкретных схем терапии, а также применение усовершенствованной методологии проведения клинико-экономического анализа.

В связи с этим на сегодняшний день необходимые для окончательного и рационального решения этих вопросов данные, основанные на изучении клинической эпидемиологии, ФЭ и ФЭК, являются очень востребованными.

Не менее важно и то, что в современных условиях принятие решений по эффективному планированию и распределению бюджетных средств в медицине уже невозможно без внедрения методов экономического анализа как одного из основных звеньев оптимальной организации и проведения лечебного процесса. В мировой практике клинико-экономические исследования являются обязательной основой для принятия решений на любом уровне здравоохранения – от стационара до федеральных программ. В связи с этим возрастает роль экономических исследований, проводимых с целью выявления, оценки и сравнения затрат и эффективности существующих подходов в клинической практике, а также обобщения мирового опыта в этой области.

Медицина наступившего столетия в своем стремлении к доказательности опирается на достижения точных наук. В настоящее время совершенствование терапии хронически текущих заболеваний, а также своевременное принятие решений о коррекции стратегии лечения невозможны без научно обоснованного предвидения развития ситуации в будущем. Поэтому все большую актуальность приобретает максимально точное прогнозирование течения заболевания, ожидаемого эффекта от приема отдельных препаратов и использования индивидуальных терапевтических схем на основе стандарта для своевременного принятия решений.

В этой связи перспективным представляется разработка и внедрение для практического здравоохранения методов анализа динамически развивающихся патологических процессов, построенных с учетом постоянной изменчивости и индивидуальности всех доступных неврологу клинических параметров.

Можно констатировать, что исследований такого типа проводится пока недостаточно. Это обусловлено тем, что большинство специальных

аналитических методов традиционно применялись и применяются до настоящего времени как в России, так и в зарубежных странах в основном для анализа функционирования сложных экономических и технических систем. В последнее время они постепенно начинают находить свое место и в других областях. Однако их использование в медицине ограничено необходимостью модификации математического аппарата и создания программного обеспечения для решения каждой конкретной клинической задачи (Айвазян С. А. с соавт., 2001). Эти обстоятельства объясняют трудности внедрения данных методов в медико-биологические исследования. Что касается применения для этих целей известных Марковских моделей или их существующих модификаций, то оно перестало удовлетворять требованиям современной медицинской науки и практики (Drummond M. E., 2006).

Таким образом, улучшение качества жизни больных паркинсонизмом путем повышения эффективности их индивидуальной пожизненной терапии с позиций доказательной медицины и анализа экономических аспектов лекарственного обеспечения данного контингента пациентов, остается актуальной проблемой теоретической и практической медицины. Одним из путей решения данной проблемы является разработка современных унифицированных методов клинико-экономического анализа для определения перспектив течения болезни с учетом индивидуально подобранных схем лечения.

### **Цель исследования**

Разработать методологию многокритериального анализа для оптимизации индивидуальной фармакотерапии паркинсонизма с применением новых коэффициентов клинической эффективности и адаптированных методов математического моделирования.

### **Задачи исследования**

1. Изучить распространенность и заболеваемость болезнью Паркинсона (G20) и вторичным паркинсонизмом (G21) в Центральном федеральном

округе Российской Федерации с анализом этих показателей в зависимости от пола и возраста пациентов.

2. Провести анализ фармакоэпидемиологии паркинсонизма в репрезентативных областях Российской Федерации за пятилетний период.
3. Провести фармакоэкономический анализ терапии паркинсонизма в Российской Федерации.
4. Выявить целесообразность применения данных рандомизированных клинических исследований новых противопаркинсонических препаратов в клинико-экономическом анализе.
5. Разработать формализованные критерии оценки качества жизни пациентов и эффективности противопаркинсонической терапии с учетом изменчивости и индивидуальности клинических параметров.
6. Усовершенствовать методологию проведения клинико-экономического анализа лекарственной терапии паркинсонизма на основе новых фармакоэкономических показателей, отражающих стоимостные и терапевтические характеристики лекарственных средств.
7. Разработать и внедрить в практическое здравоохранение методы многокритериального анализа фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических показателей эффективности терапии при паркинсонизме как единую интеллектуальную информационную систему, представленную в виде комплекса аналитических компьютерных программ.
8. Обосновать новую концепцию индивидуальной лекарственной терапии паркинсонизма на основе данных фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического анализа.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Выявленное при проведении фармакоэпидемиологического анализа несоответствие между реальным применением основных противопаркинсонических препаратов и существующими

рекомендациями по их среднесуточным дозировкам негативно сказывается на результатах лечения пациентов с паркинсонизмом.

2. Применение новых фармакоэкономических показателей (коэффициент подобия индивидуального течения заболевания, индивидуальный, индивидуальный дозозависимый и средний коэффициенты эффективности) позволяет оптимизировать проведение клинико-экономического анализа с получением более достоверных данных о клинической эффективности и экономической целесообразности выбора как отдельных лекарственных средств, так и их комбинаций.
3. Течение заболевания у конкретного пациента в зависимости от стадии болезни и применяемой терапии следует прогнозировать на основе использования метода математического моделирования с расчетом интенсивностей переходов Марковских состояний.
4. Предложенный информационно-аналитический комплекс программ расчета фармакоэкономических показателей AP\_EconEval\_Pharm является основой интеллектуальной информационной системы многокритериального анализа фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических показателей, созданной в качестве системы поддержки принятия решений, и может применяться в работе врачей любого профиля для решения вопроса о выборе индивидуальной пожизненной терапии при хроническом патологическом процессе.
5. Разработанная методология многокритериального анализа противопаркинсонической терапии позволяет выбрать оптимальную схему лечения для каждого пациента с точки зрения ее клинической эффективности, безопасности и экономической целесообразности.

### **Научная новизна**

Впервые:

- Проведено ретроспективное аналитическое эпидемиологическое исследование паркинсонизма в г. Смоленске за трехлетний период (с 2000 по 2002 гг.).
- Осуществлен фармакоэпидемиологический анализ противопаркинсонической терапии в Центральном федеральном округе Российской Федерации.
- Предложены единые формализованные коэффициенты эффективности лечения хронического патологического процесса на примере анализа пожизненной терапии паркинсонизма; разработан алгоритм и метод их расчета, основанный на индивидуальных характеристиках течения заболевания.
- Разработана методика расчета стандартных фармакоэкономических показателей на основе применения формализованных когортных коэффициентов эффективности, позволяющая проводить объективный анализ ценовых характеристик препаратов на фармацевтическом рынке Российской Федерации.
- Получена возможность оценки показателя эффективности лечения хронического заболевания - «качество жизни» в виде объективного математического эквивалента при использовании метода определения «штрафных месяцев».
- Оптимизированы вспомогательные методы клинико-экономического анализа (моделирование); предложены математические (логические) модели паркинсонизма, представляющие формализованное описание этого заболевания и дающие возможность проследить динамику его развития при различных терапевтических схемах.
- Предложена усовершенствованная методология клинико-экономического анализа пожизненной терапии паркинсонизма с учетом индивидуальности течения и динамических показателей качества жизни.

- Разработан алгоритм поддержки принятия решений рационального планирования и расходования бюджетных средств на лекарственное обеспечение больных паркинсонизмом в виде интеллектуальной информационной системы многокритериального анализа фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических показателей.
- Запатентована методика оптимизации лекарственной терапии паркинсонизма. Форма представления – компьютерная программа для ЭВМ «Информационно-аналитический комплекс программ расчета фармакоэкономических показателей (AP\_EconEval\_Pharm)» (свидетельство № 2007611811 от 28.04.07).

### **Практическая значимость работы**

- Разработанная унифицированная анкета течения заболевания «Паркинсонизм» позволяет вести строгий индивидуальный динамический учет, а также стандартизировать данные, получаемые при обследовании пациентов с этим заболеванием, для последующей обработки и анализа полученных результатов.
- Созданные и внедренные в лечебно-профилактические и госпитальные учреждения здравоохранения компьютерные базы данных больных с паркинсонизмом могут служить основой для проведения клинико-экономического анализа в целях рационального распределения бюджетных средств здравоохранения.
- Разработанные коэффициенты эффективности терапии паркинсонизма повышают точность и достоверность получаемых результатов при проведении вычислений фармакоэкономических показателей, определенных отраслевым стандартом.
- Использование предложенных математических логических моделей паркинсонизма позволяет определять прогнозы развития заболевания с вычислением вероятностей перехода по стадиям болезни и Марковским состояниям в зависимости от применяемого лечения, для выбора индивидуальной схемы пожизненной терапии.

- Оптимизированный метод клинико-экономического анализа позволяет принимать обоснованные решения при выборе оригинальных и генерических препаратов для лекарственных формуляров различного назначения, что выражается в экономии материальных ресурсов здравоохранения при одновременном повышении эффективности лечения.
- Результаты исследования включены в программы преподавания в медицинских вузах на циклах неврологии и клинической фармакологии, а также при проведении тематического усовершенствования врачей других специальностей и работников управления здравоохранением (гриф УМО-780 от 16.11.07).
- Запатентованный оригинальный информационно-аналитический комплекс программ расчета фармакоэкономических показателей AP\_EconEval\_Pharm является фрагментом реализации приоритетного национального проекта «Здоровье» в сфере здравоохранения в рамках направления «Реализация информационной поддержки и управления проектом».

### **Личный вклад автора**

Планирование экспериментальной части работы; разработка и заполнение универсальных анкет течения заболевания «Паркинсонизм» - 116 штук; анализ 66340 амбулаторных карт и продаж противопаркинсонических препаратов с составлением 6 протоколов; 356 клинических осмотров 130 пациентов с паркинсонизмом; проведение фармакоэпидемиологического анализа; проведение фармакоэкономического анализа лечения 122 пациентов с болезнью Паркинсона и разработка индивидуальных коэффициентов эффективности; подготовка к публикациям результатов, написание статей, учебно-методических пособий для врачей, монографии, докладов, изложение материалов исследования в виде диссертации выполнены автором самостоятельно. Статистическая обработка результатов и создание

математическая базы для информационно-аналитического комплекса программ расчета фармакоэкономических показателей проведены совместно с сотрудниками кафедры промышленной электроники филиала ГОУ ВПО «МЭИ (технический университет)».

### **Внедрение результатов работы**

Результаты исследования, представленные в виде компьютерной базы данных больных с паркинсонизмом, универсальной анкеты течения заболевания «Паркинсонизм», информационно-аналитического комплекса программ расчета фармакоэкономических показателей AP\_EconEval\_Pharm внедрены в повседневную практику работы ОГУЗ «Смоленская областная клиническая больница». Информационно-аналитический комплекс программ расчета фармакоэкономических показателей AP\_EconEval\_Pharm внедрен в работу отделений ОГУЗ «Смоленского областного онкологического диспансера» для оптимизации выбора паллиативной терапии онкологическим больным.

Осуществляется постоянное внедрение результатов данного исследования в работу поликлиник г. Смоленска, в частности, муниципального ЛПУ «Поликлиника №3», выраженное в расширении базы данных больных с паркинсонизмом, проведении фармакоэкономического анализа с определением стоимости возможных альтернатив лечения хронических заболеваний неврологического и терапевтического профилей, анализе конкурентоспособности лекарственных средств безрецептурного отпуска; изучении влияния применяемых стандартных терапевтических схем на качество жизни пациентов, оптимизации разработки перечня лекарственных средств безрецептурного отпуска для формирования ассортимента в целом и по отдельным категориям амбулаторных больных при контролируемом самолечении с целью рационального распределения бюджетных средств.

Особенности работы с клиническими шкалами по паркинсонизму при составлении базы данных были включены в лекционный материал для врачей-неврологов при профессиональной переподготовке.

Принципы работы интеллектуальной информационной системы многокритериального анализа фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических показателей были включены в обучающие программы для врачей-неврологов, клинических фармакологов, терапевтов и семейных врачей при прохождении повышения квалификации и профессиональной переподготовки на кафедрах неврологии и психиатрии ФПК и ППС, клинической фармакологии и в НИИ антимикробной химиотерапии ГОУ ВПО СГМА Росздрава.

Полученные результаты по оптимизации проведения клинико-экономического анализа помещены на информационных Интернет-порталах: [www.antibiotic.ru](http://www.antibiotic.ru), функционирующим с 17 декабря 1999 г., который посетили уже более 20 миллионов пользователей, и <http://www.smolensk.ru/user/headache>, функционирующим с 2001 г. и имеющего за последние годы более 100 посещений в день.

#### **Апробация материалов диссертации**

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научных исследований кафедры неврологии и психиатрии ФПК и ППС ГОУ ВПО СГМА Росздрава – номер государственной регистрации 01200608917. Работа апробирована и рекомендована к защите на совместной конференции заседания кафедр ГОУ ВПО СГМА Росздрава и сотрудников ОГУЗ «Смоленская областная клиническая больница» 19.03.2008.

Основные положения и результаты исследовательской работы были доложены на следующих конференциях, съездах, симпозиумах: Всероссийском рабочем совещании неврологов России (Орел, 2002); научно-практической конференции «Актуальные проблемы клинической медицины» (Смоленск, 2004); IX Всероссийском съезде неврологов (Ярославль, 2006); международном конгрессе «Развитие фармакоэкономики и

фармакоэпидемиологии в Российской Федерации» (Москва, 2006); межрегиональной научно-практической конференции «Фармакология в онкологии» (Смоленск, 2006); конференции кафедры нервных болезней ГОУ ВПО ММА им. И.М.Сеченова (Москва, 2006); II межрегиональной конференции «Нейропластичность. Актуальные вопросы неврологии и нейрореабилитации» (Красноярск, 2006); научно-практической конференции «Актуальные проблемы современной медицины» (Смоленск, 2007); межрегиональной научно-практической конференции «Новые возможности диагностики и лечения злокачественных новообразований» (Смоленск, 2007); Всероссийском научном конгрессе с международным участием «В.М.Бехтерев – основоположник нейронаук: творческое наследие, история и современность», посвященном 150-летию со дня рождения В.М.Бехтерева (Казань, 2007); межрегиональной конференции «Новые возможности диагностики и лечения злокачественных новообразований» (Смоленск, 2007); Смоленских областных и городских конференциях для врачей (2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007); заседаниях проблемной комиссии «Физиология и патология нервной системы» Смоленской государственной медицинской академии (2006, 2008); заседаниях общества неврологов г. Смоленска (2003, 2004, 2005, 2006, 2007); семинарах «Клиническая фармакология в неврологии» для послевузовского повышения квалификации врачей по специальности «Клиническая фармакология» (Смоленск, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007); совместных заседаниях сотрудников кафедр неврологии и психиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, неврологии и нейрохирургии, психиатрии, наркологии и медицинской психологии, нормальной физиологии, патологической физиологии, фармакологии с курсом фармации, клинической фармакологии, микробиологии, урологии, госпитальной хирургии, госпитальной педиатрии, госпитальной терапии, факультетской терапии,

ЛОР-болезней, медицинской и биологической физики, общественного здоровья и здравоохранения, Центральной научно-исследовательской лаборатории и НИИ антимикробной химиотерапии ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»; при участии специалистов кафедры промышленной электроники филиала ГОУ ВПО «Московский энергетический институт (технический университет)», представителей Департамента здравоохранения Смоленской области, заведующих и врачей отделений неврологии ОГУЗ «Смоленская областная клиническая больница», ОАО «РЖД» НУЗ «Отделенческая больница» на станции Смоленск, МУЗ «1 городская клиническая больница»; (2006, 2007, 2008).

### **Публикации**

По результатам выполненных исследований опубликовано 26 научных работ, в том числе 1 монография, 1 пособие для врачей. Получено авторское свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2007611811 «Информационно-аналитический комплекс программ расчета фармакоэкономических показателей (AP\_EconEval\_Pharm)».

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 274 страницах машинописного текста, содержит введение, обзор литературы, 5 глав, отражающих результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, приложения. Библиографический указатель содержит 302 источника, из них 99 отечественных, 203 зарубежных. Работа иллюстрирована 10 таблицами, 68 рисунками.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Работа выполнена на кафедре неврологии и психиатрии ФПК и ППС ГОУ ВПО СГМА Росздрава и неврологическом отделении ОГУЗ «Смоленская областная клиническая больница».

Для выявления пациентов с паркинсонизмом в лечебно-профилактических учреждениях г. Смоленска было проанализировано 66 340 амбулаторных карт и статистических талонов взрослого населения в течение трех лет обратившихся за медицинской помощью, из 92 800 жителей, проживающих в данном районе. В результате было выявлено 367 больных паркинсонизмом. Полученные эпидемиологические данные экстраполированы на все население г. Смоленска с учетом результатов переписи населения 2002 г. (318081 человек), соотношения мужского и женского населения, возрастного состава и общей структуры заболеваемости в данном регионе.

Из полученного клинического материала было отобрано 122 амбулаторные карты пациентов с БП для проведения на их основе фармакоэпидемиологического и клинико-экономического анализа. Кроме того, была проанализирована отчетная документация об ежегодных продажах противопаркинсонических препаратов на территории РФ.

Для универсализации собранных данных с учетом их постоянной динамики, была разработана анкета течения заболевания «Паркинсонизм», являющаяся подробной историей всего периода болезни с момента ее начала и до времени проведения анализа. В нее вошли:

1. Данные клинических осмотров на основании заполнения унифицированных шкал оценки болезни Паркинсона (УШОБП), позволяющих оценить двигательные, психические функции, повседневную активность и т.д. (всего 42 параметра)
2. Диагноз БП ставился на основании материалов Мозгового банка Общества Болезни Паркинсона Великобритании, содержащих клинико-диагностические критерии.
3. На каждом этапе обследования определялась стадия заболевания, руководствуясь классификацией Хена и Яра.
4. Для оценки постуральной нестабильности у 30 пациентов была проведена статическая стабилметрия, на аппарате MBN, позволившая

оценить выполнение теста Ромберга с открытыми глазами по измерению площади статокинезиограммы

5. Из других сведений анкета УАТЗ «П» включала: социальные данные пациента, время начала заболевания и назначения терапии, возраст на момент проведения ретроспективного анализа, динамику лекарственной терапии, клинические данные пациентов при их участии в РКИ, динамику течения заболевания за весь период от начала развития.

Применявшиеся в данном исследовании методы математической статистики были разделены на три группы:

1. Методы первичной обработки экспериментальных данных.

Сюда относятся критерии Стьюдента, Краскела-Уоллиса, Манна-Уитни, аппроксимационные методы и методы нелинейной регрессии. Обработка результатов выполнялась с помощью программ Statistica 6.0, Microsoft® Office Excel 2006.

2. Методы клинико-экономического анализа согласно ГОСТ РФ 2002 г.

- ✓ Анализ «стоимость - эффективность»
- ✓ Анализ «минимизации затрат»
- ✓ Анализ «затраты – полезность»
- ✓ Моделирование: построение «дерева решений» и модели Маркова

Анализ «стоимость (затраты) – эффективность» - тип клинико-экономического анализа, при котором проводят сравнительную оценку результатов и затрат при двух и более вмешательствах, эффективность которых различна, а результаты измеряются в одних и тех же единицах (миллиметры ртутного столба, концентрация гемоглобина или других веществ в крови, число предотвращенных осложнений, годы сохраненной жизни и т.п.).

Анализ «минимизации затрат» - частный случай анализа «затраты – эффективность», при котором проводят сравнительную оценку двух и более вмешательств, характеризующихся идентичной эффективностью и безопасностью, но разной стоимостью. Рекомендуется применять анализ

минимизации затрат при сравнительном исследовании разных форм или разных условий применения одного лекарственного средства или одной медицинской технологии.

Анализ «затраты (стоимость) - полезность (утилитарность)» - вариант анализа "затраты - эффективность", при котором результаты вмешательства оцениваются в единицах "полезности" с точки зрения потребителя медицинской помощи (например, качество жизни); при этом наиболее часто используются интегральные показатели "сохраненные годы качественной жизни" и «сохраненные месяцы качественной жизни».

Применительно к клинико-экономическому анализу модель Маркова представляет собой сложную нелинейную систему, для которой предполагается некоторое фиксированное конечное количество состояний. Переходы из одного состояния в другое происходят скачкообразно. Каждый пациент может находиться только в одном из этих состояний (состояний Маркова).

С помощью дерева решений для цикла (или циклов) Маркова, с обозначением каждого из состояний Маркова и вычисленных вероятностей перехода из одного состояния в другое, а также введения цикла Маркова (временного интервала, в течение которого происходит клинически значимое изменение ситуации) прогнозировался алгоритм развития ситуации, рассчитывались возможные риски и т.д.

3. Методы для формирования модели прогноза течения заболевания и расчета фармакоэкономических показателей.

Это специально разработанные или адаптированные для проведения данного исследования математические методы, позволяющие сформировать модель прогнозирования варианта течения и скорости прогрессирования заболевания, а также рассчитать фармакоэкономические показатели. К ним относятся:

- Статистические методы (Неймана-Пирсона и т.д.);

- Лингвистические методы (описание объекта при помощи подобъектов следующего уровня);
- Нейросетевые методы (для решения задач классификации и распознавания объектов);
- Методы нечетких множеств;
- Прочие методы («дробящихся эталонов», «ближайших соседей», «кластеризации траекторий»).

### Основные результаты исследования и их обсуждение

В ретроспективном анализе за три года показатель распространенности паркинсонизма составил 118,5 на 100000 населения, что ниже результатов масштабного рочестеровского исследования, выявившего 384 пациента БП на 100000 населения (рис. 1).

В возрастной группе старше 60 лет показатель распространенности вырос до 592 больных на 100 000 населения. Для сравнения можно привести результаты исследования, проведенного среди лиц старше 65 лет в Италии, где аналогичный показатель оказался равен 529,5 на 100 000 (рис. 2).



Рис. 1. Распространенность паркинсонизма в общей популяции

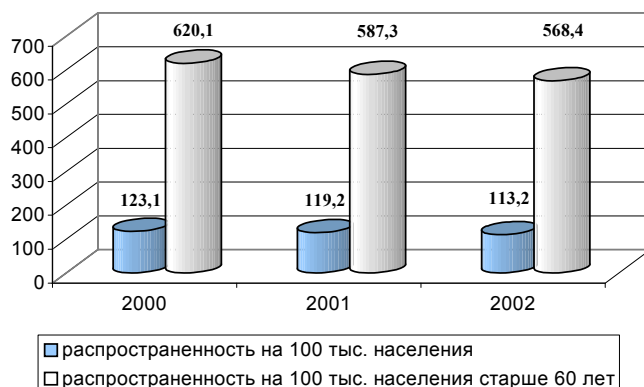


Рис. 2. Распространенность паркинсонизма среди населения старше 60 лет

Гендерные различия, имеющие место при обследовании всей взрослой популяции, и выражающиеся в преобладании женщин, исчезают с возрастом (рис. 3).

Как известно, показатель распространенности зависит от заболеваемости и предстоящей продолжительности жизни пациентов. По нашим данным большинство женщин заболевает раньше - в возрасте 50-59 лет, а мужчины - в возрасте 60-69 лет, что увеличивает их относительное количество в возрастной группе старше 60 лет.

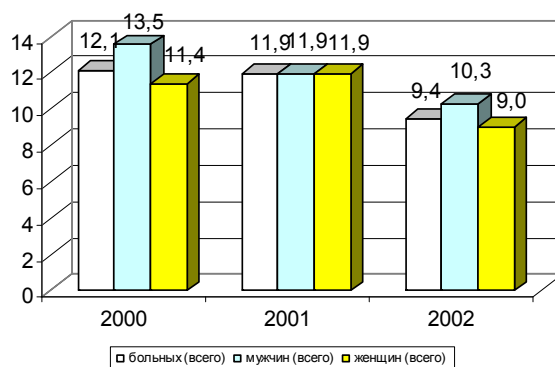


Рис. 3. Распространенность БП (на 10 тыс. населения) среди лиц старше 60 лет

Для оценки эффективности проводимого лечения необходимо знать объективную ситуацию с распределением и назначением противопаркинсонических препаратов, для чего применяются данные по распространенности заболевания, но их недостаточно без учета результатов фармакоэпидемиологического анализа.

Нами были проанализированы продажи антипаркинсонических препаратов в РФ. На представленной диаграмме (рис. 4) можно проследить увеличение или уменьшение роли отдельных лекарственных групп в лечении данной патологии на протяжении пяти лет. В дальнейшем эта информация использовалась в качестве основополагающей для построения адаптивной модели оптимизации прогноза БП.

Несмотря на некоторую разницу в потреблении, необходимо отметить положительные тенденции, общие как для отдельных регионов, так и для РФ в целом, означающие неуклонный рост применения агонистов допаминовых рецепторов, в частности пронорана, которые употребляются на разных стадиях БП либо в виде монотерапии в начале заболевания, либо в сочетании с препаратами леводопы в развернутых и поздних стадиях болезни.

Такая ситуация может быть расценена как перспективная с точки зрения оптимизации противопаркинсонической терапии.

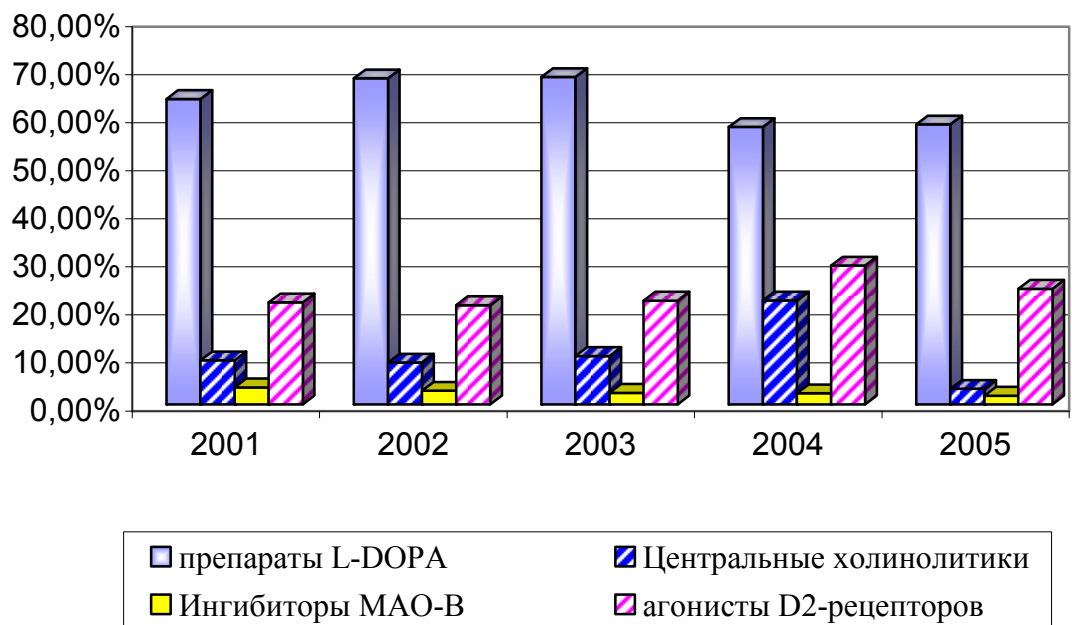


Рис. 4. Объем продаж антипаркинсонических препаратов за 2001-2005 гг. по РФ

Однако, при проведении DDD анализа, учитывающего рекомендованные среднесуточные дозировки препаратов и данные эпидемиологии БП, выявился ряд недостатков. Так оказалось, что адекватную клиническим проявлениям заболевания дозу леводопасодержащего препарата «Наком» принимала только пятая часть пациентов из общего количества нуждающихся.

Отдельно была проанализирована ситуация с пронораном по г. Смоленску за 4 года. Абсолютное количество продаваемых за год упаковок выросло с 563 до 814. Однако, согласно полученным данным из каждых 150 человек, нуждающихся в приеме этого лекарства, регулярно его получают по льготным рецептам только 60 больных (40%). Если же распределить количество проданного препарата на всех нуждающихся пациентов, то даже с учетом  $DDD=100$  мг, мы получим, что с 2002г. по 2004г. суточная дозировка пронорана была на уровне более чем в два раза ниже минимальной рекомендуемой (менее 50 мг) и не являлась терапевтической даже для поддержания когнитивных функций пациентов.

При этом нужно отметить, что ситуация с применением агонистов допаминовых рецепторов в г.Смоленске на протяжении всего анализируемого периода времени постоянно улучшалась, особенно начиная с 2005г., и стабильно превосходила аналогичные показатели в среднем по РФ (рис. 5).

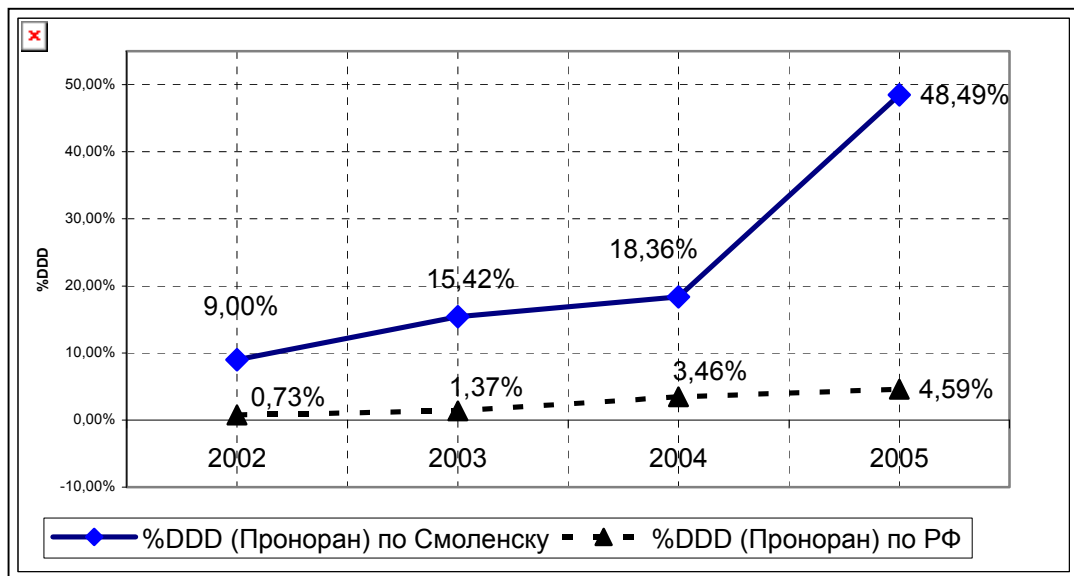


Рис. 5. Потребление препарата «Проноран» в г. Смоленске и РФ

Необходимость создания интеллектуальной информационной системы многокритериального анализа ФЭ- и ФЭК-показателей была продиктована следующими причинами:

- ✓ Марковские модели, оставаясь теоретической основой математического моделирования, не могут полностью удовлетворить потребностям современной медицины в области хронических заболеваний.
- ✓ Анализ сложных технических систем, имея все функциональные возможности для развития моделирования в медицине, пока еще не нашел должного применения в этой сфере.
- ✓ Показатели качества жизни, применяющиеся для оценки эффективности терапии хронических заболеваний, являются субъективными величинами и не позволяют стандартизировать этот метод анализа.

Все вышеперечисленные причины не дают возможности в достаточной степени обосновать стратегию индивидуальной пожизненной лекарственной терапии и провести оценку клинической эффективности, опираясь на единые стандартные критерии.

В данной работе методы кластеризации траекторий и динамической классификации многомерных объектов были специально модифицированы с учетом специфики проблемы хронического течения БП и реализованы в виде комплекса компьютерных программ расчета ФЭК-показателей (Analytic Programs of Economic Evaluation in Pharmacology).

На рис. 6 приведено окно информационно-аналитического комплекса с расчетом КП индивидуального течения заболевания, под которым следует понимать меру сходства динамического изменения показателей, характеризующих индивидуальное течение заболевания в смысле одного из критериев подобия траекторий (близости трендов, кривизны траекторий, близости траекторий в смысле их «гладкости», поточечного сходства и т.д).

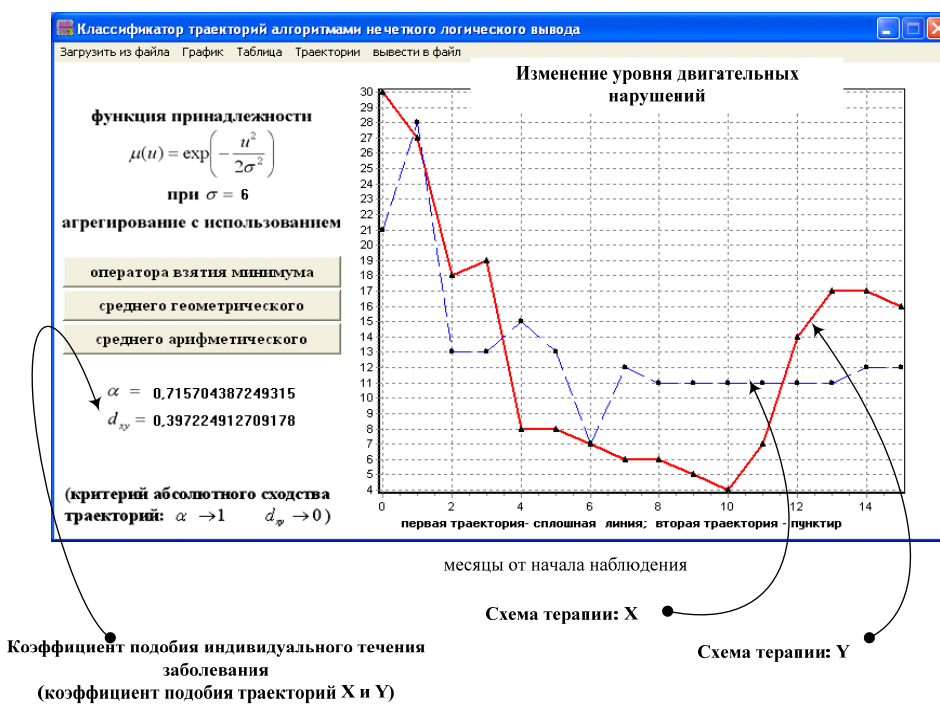


Рис. 6. Рабочее окно программного модуля расчета КП

В программном модуле предусмотрены пункты меню для различных вариантов расчета КП. В качестве наиболее наглядного представления выбран график. Сравнительному анализу может быть подвергнуто сразу несколько схем терапии или несколько пациентов, но для лучшей графической визуализации на экран выводятся только парные сравнения по одному из показателей (в данном случае представлена динамика двигательных нарушений).

Для соответствия принципам доказательной медицины и с целью стандартизации подхода было введено еще несколько специальных величин.

Под индивидуальным коэффициентом эффективности терапии (ИКЭ) следует понимать отношение среднего коэффициента подобия индивидуального течения заболевания к количеству схожих с ним течений в пределах одного классификационного признака (например, «прогрессирование», «стабилизация», «ремиссия»). Расчет производится по формуле:

$$ИКЭ = \frac{\sum_{k=1}^N d_{xy}(k)}{N^2}$$

Для расчета ИКЭ компьютерная программа выбирает все возможные для сравнения случаи из имеющейся базы данных и автоматически строит матрицу сравнения по всем пациентам и симптомам заболевания в динамике, определяя по значениям КП сходные течения (рис. 7).

На основании этого далее производится расчет ИКЭ, представляющего среднюю величину всех схожих течений. Необходимо отметить, что ИКЭ является строго индивидуальной характеристикой динамики заболевания по каждому из его симптомов. В своей совокупности эти показатели характеризуют клиническое состояние, а соответственно и качество жизни конкретного больного.

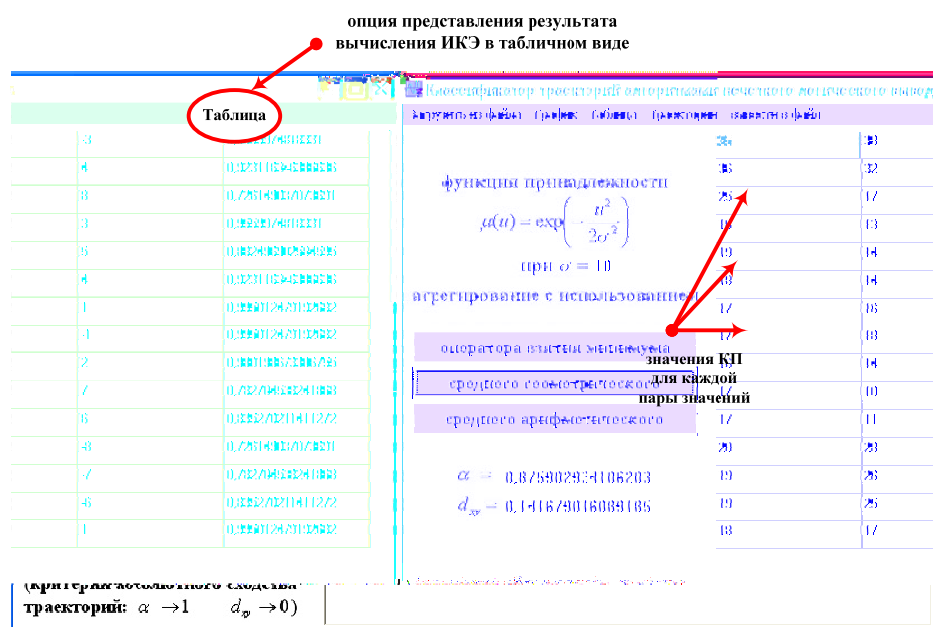


Рис. 7. Фрагмент информационно-аналитического комплекса для вычисления ИКЭ с представлением анализируемых течений БП в виде графиков

Под средним коэффициентом эффективности (СКЭ) следует понимать отношение суммы ИКЭ схожих течений в пределах одного классификационного признака к их количеству( $n$ ). Расчет производится по формуле:

$$СКЭ = \frac{\sum_{i=1}^n ИКЭ}{n} .$$

Таким образом, показатель СКЭ является усредненной характеристикой качества жизни для группы больных со сходными течениями заболевания.

Далее необходимо провести расчет зависящего от дозы препарата ИКЭ – ИКЭ(DDD) – по приведенной ниже формуле:

$$ИКЭ(DDD) = ИКЭ \times (\%DDD) .$$

Этот коэффициент может быть рассчитан только для выборки пациентов, получающих одинаковую терапию в смысле выбора ЛС.

Следует подчеркнуть, что только расчет ИКЭ с учетом DDD-анализа, который дает возможность оценить расход лекарственных препаратов в реальных дозах, независимо от стоимости одной упаковки и количества в ней единиц ЛС, позволяет получить истинный показатель эффективности с учетом экономической целесообразности.

Возможны три варианта интерпретации данного коэффициента:

1.  $ИКЭ(DDD) \approx СКЭ$  ;
2.  $ИКЭ(DDD) < СКЭ$  ;
3.  $ИКЭ(DDD) > СКЭ$  .

Очевидно, что схема терапии в группе клинического течения с улучшением оптимальна, если значение  $ИКЭ(DDD) \leq ИКЭ$  и  $ИКЭ(DDD) \leq СКЭ$ , т.е. дозы препаратов не превышают средние рекомендованные при сохранении высокой эффективности и безопасности.

Для корректного сравнительного анализа различных терапевтических схем должна быть определена фиксированная точка времени, для которой будут проводиться фармакоэкономические расчеты. При острой патологии это момент выздоровления, при хронической – время окончания госпитализации или обострения; наступление ремиссии, раннего или позднего восстановительного периода.

В случае нейродегенеративной патологии невозможно выделить подобные временные градации. Здесь выбор момента для проведения анализа зависит от времени начала и стадии заболевания, начала проведения терапии, наличия перерывов в лечении и т.д. В таком случае принято начинать исследование с построения модели заболевания.

Марковым было предложено выделение трех стандартных состояний:

- 1) нормальное состояние или здоровье;
- 2) утрата трудоспособности или болезнь;
- 3) смерть.

Однако это представление является в значительной степени упрощенным и схематичным. С нашей точки зрения, для каждого заболевания, особенно, когда речь идет о хроническом течении, модель должна иметь более конкретизированные состояния, стандартные для данного вида патологии.

Для БП, согласно классификации Хена и Яра, выделяются определенные стадии развития. Они послужили основой для построения модели Маркова при паркинсонизме (рис. 8).

Модель подразумевает, что пациент в определенный момент времени может находиться только в одном из Марковских состояний. Это позволяет выделить группы больных для исследования по их принадлежности к определенному состоянию. Результаты такой работы представляются в виде количества переходов за время наблюдения (цикла Маркова) из одного состояния в любое другое или внутри одного состояния. Итогом служит долгосрочный прогноз развития заболевания при условии сохранения схемы и непрерывности терапии.

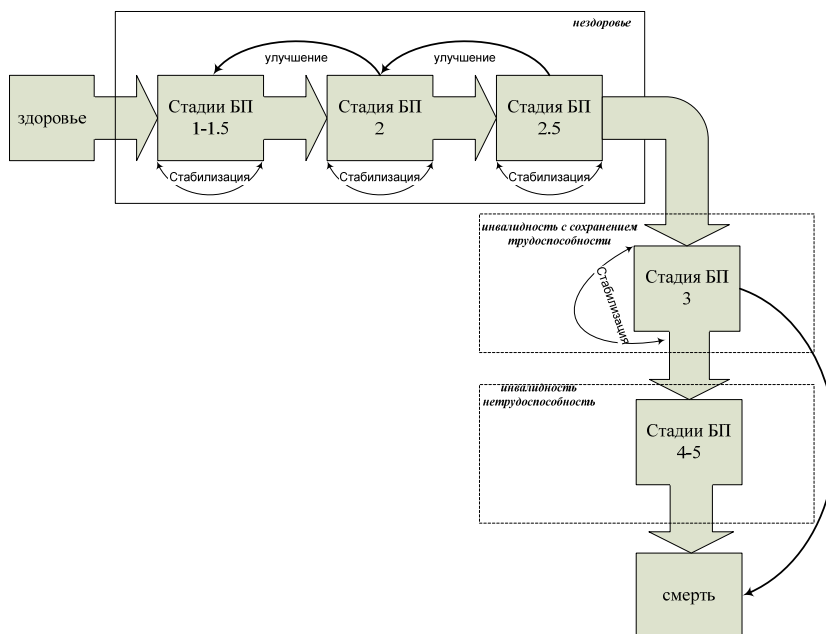


Рис. 8. Диаграмма Марковских состояний БП (каноническая модель)

Результатом подобного анализа для когорты пациентов с БП, находящихся на комбинированной терапии (Наком 375мг - Проноран 150мг) в Марковском состоянии «нездоровье», явилось определение медленного прогрессирования заболевания, так что к 20 году от его начала, эти пациенты теоретически все еще могут находиться на стадии 2.5, то есть в пределах прежнего Марковского состояния.

Таблица 1. Интенсивность переходов Марковских состояний

Начальное состояние (два года терапии)	Конечное состояние (три года терапии)	Вероятность переходов
Стадия 2	Стадия 1-1.5	0,09
Стадия 2	Стадия 2	0,72
Стадия 2	Стадия 2.5	0,18
Стадия 2.5	Стадия 2	0,16
Стадия 2.5	Стадия 2.5	0,44
Стадия 2.5	Стадия 3	0,40
Стадия 3	Стадия 3	0,83

Стадия 3	Стадия 4-5	0,17
Стадия 3	Смерть	0

Таблица 1 построена согласно данным проведенного ретроспективного исследования, исходя из которых, можно рассчитать количество заданных циклов Маркова, в течение которых с определенной степенью вероятности пациент, находясь на стабильной терапии, может оставаться в пределах одной стадии заболевания или в одном Марковском состоянии. Полученные таким образом данные являются показателем как качества жизни пациента, так и эффективности проводимого лечения.

Дерево решений представляет собой некий временной срез, в пределах которого оцениваются клинические и стоимостные показатели применяемого лечения. На данном слайде представлено дерево решений для пациентов БП, находящихся в Марковском состоянии «нездоровье» и получавших в течение последних 3-х лет стабильную, но разную терапию (рис. 9).

Лучшие клинические результаты наблюдались при использовании комбинированной схемы терапии «Наком 375 мг – Проноран 150 мг», однако итоги моделирования принято рассматривать как ориентировочные. Клинико-экономическую обоснованность правильности выбора терапии можно получить только при проведении точных фармакоэкономических расчетов.

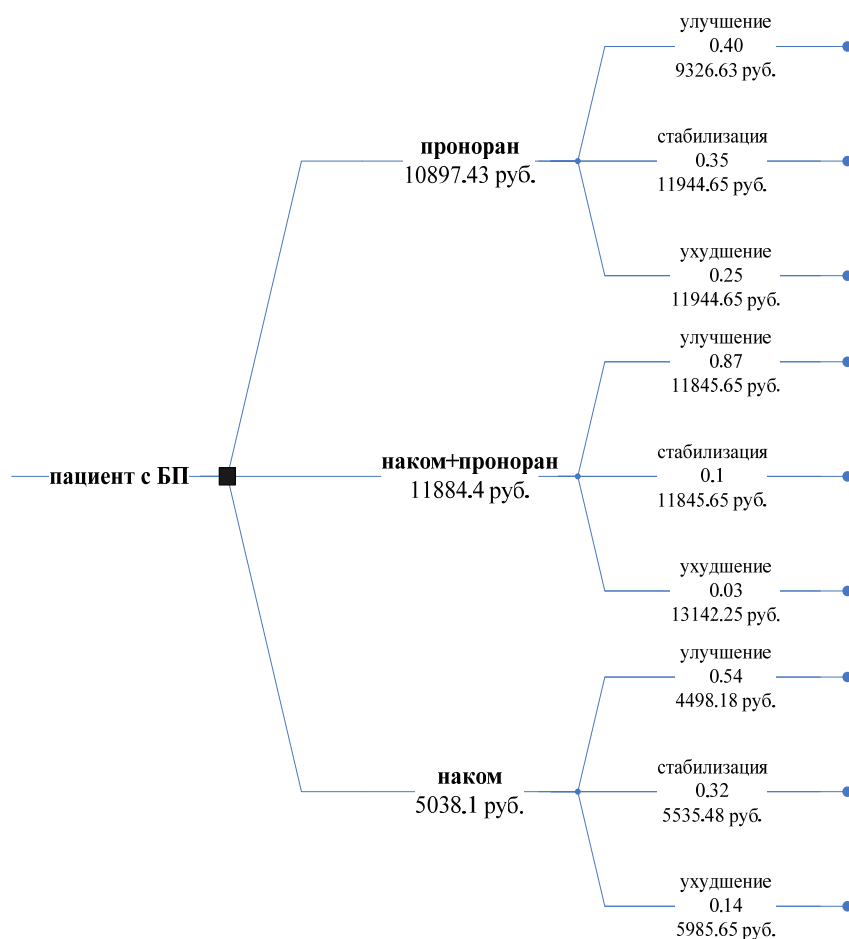


Рис. 9. Дерево решений цикла Маркова при БП

Итак, алгоритм усовершенствованного нами клинико-экономического анализа выглядит следующим образом: данные на каждого нового пациента заносятся в базу данных на основании универсальной анкеты течения заболевания «Паркинсонизм»; для выделения группы сравнения определяется нахождение пациента в одном из Марковских состояний; строятся траектории течения заболевания с расчетом КП; вычисляются индивидуальные и индивидуальные дозозависимые КЭ; проводится их сравнение с СКЭ для отбора эффективных случаев и на основании ИКЭ(DDD), принятых в качестве критериев клинической эффективности, делаются необходимые фармакоэкономические расчеты.

Анализ «стоимость/эффективность» выявил максимальное количество эффективных случаев при использовании схемы терапии «Наком 375 мг – Проноран 150 мг», и минимальные затраты при монотерапии накомом в

суточной дозе 375 мг (табл. 2). В данном случае на вероятные преимущества в плане экономической целесообразности комбинированной схемы терапии указывает только наименьшее значение коэффициента С/Э, который рассчитывался по общепринятой формуле:

$$(C/Э = \frac{\text{стоим. лечения}}{\text{клинич. рез.}}),$$

где обычно под клиническим результатом подразумеваются либо непосредственные клинические параметры (выраженность симптомов заболевания), либо изменения общего состояния здоровья, такие как достижение устойчивой ремиссии, количество качественно прожитых лет жизни или полное выздоровление.

Таблица 2. Результаты расчета коэффициента С/Э противопаркинсонической терапии

Схема терапии, доза/сутки	Стоимость в год на 30 больных (руб.)	Эффективные случаи ИКЭ(DDD)<СКЭ при n=30	Коэффициент С/Э (руб.)
Наком 375 мг	237341,40	6	39556,9
Наком 750 мг	474682,50	9	52742,5
Наком 375 мг + проноран 150 мг	651251,40	21	31011,97

Подтверждение преимущества комбинированной схемы терапии может быть получено при расчете инкрементальной стоимости, то есть вычислении дополнительных затрат для получения максимального количества эффективных случаев во всех группах сравнения. В результате была доказана клиническая эффективность и экономическая целесообразность применения схемы терапии «Наком 375 мг – Проноран 150 мг» (табл. 3).

Таблица 3. ФЭК-анализ противопаркинсонической терапии с расчетом инкрементальной стоимости

Схема терапии, доза/сутки	Инкрементальная стоимость в год (руб.)	Эффективные случаи, приравненные к максимальному значению	Надо пролечить пациентов
Наком 375 мг	830694,90	21	105
Наком 750 мг	1107592,50	21	70
Наком 375 мг + проноран 150 мг	651251,40	21	30

Исходя из данных этой таблицы, можно рассчитать, что при переводе нами всех больных, клинические данные которых были использованы для вышеприведенных расчетов, на наиболее адекватную схему терапии «наком 375 мг + проноран 150 мг», в исследуемой группе было получено, как улучшение симптоматики большего количества пациентов с паркинсонизмом (у 63 человек из 90 наблюдаемых), так и экономия материальных средств, затраченных на их лечение (1938297,40 руб. за 1 год).

Расчет коэффициента С/Э не представляет особых трудностей при известном исходе заболевания (выздоровление, смерть) в исследуемой группе или хотя бы при возможности четкого разграничения периодов времени (обострение, ремиссия, ранний/поздний восстановительный период и т.д.).

Гораздо сложнее определить, что следует понимать под клиническим результатом, если речь идет о хроническом патологическом процессе, который с разной скоростью, но постоянно прогрессирует со временем? Как произвести расчет этого коэффициента, если требуется оценить эффективность лечения когорты больных в конкретный момент времени, который невозможно соотнести ни со стадией, ни с периодом заболевания, так как они достигаются каждым пациентом в разное время? Какие точки могут

быть выбраны точками отсчета и на чем должен основываться в данном случае подобный выбор?

Введение величин ИКЭ(DDD) и СКЭ позволило рассчитать коэффициент «стоимость / эффективность» и инкрементальную стоимость, опираясь на объективные, рассчитанные математически, данные клинической эффективности и исключить субъективную оценку этого показателя.

Предложенная методика, являясь универсальной, использована в данной работе для анализа эффективности проводимой терапии у больных паркинсонизмом, исходя из средних рекомендованных суточных доз (DDD) противопаркинсонических препаратов, проведенного анализа объемов их продаж в регионе и индивидуальных особенностей течения заболевания.

Анализ "затраты / полезность (утилитарность)" можно рассматривать как вариант анализа "стоимость / эффективность", при котором результаты вмешательства оцениваются в единицах "полезности" с точки зрения потребителя медицинской помощи, то есть больного. К таким единицам можно, например, отнести показатель «качество жизни» или "сохраненные годы (месяцы - QALM) качественной жизни".

Когда речь идет о хроническом прогрессирующем процессе, крайне сложно четко выделить и правильно оценить показатель QALM как в связи с постоянным ухудшением здоровья от основного заболевания, так и в зависимости от наличия сопутствующей патологии, для которой характерны периодическая изменчивость и специфическое лечение. Таким образом, очевидно отсутствие стандартных критериев для расчета этого показателя при хроническом патологическом процессе, то есть наличие той же проблемы, которая касалась и решения вопроса определения клинической эффективности.

Введение величин ИКЭ(DDD) и СКЭ в этом случае также позволяет объективизировать входную информацию, опираясь не только на субъективные суждения, но и на данные клинических осмотров. В результате

можно рассчитать коэффициент З/П, используя новую, более совершенную методику.

Алгоритм оптимизированного нами анализа «затраты/полезность» является наиболее сложным и выглядит следующим образом:

1. Набираем группу пациентов на одной схеме терапии.
2. Вычисляем стоимость лечения одного пациента за год и за весь период наблюдения.
3. Проводим расчет КП для отбора схожих течений, с использованием информационно-аналитического комплекса компьютерных программ.
4. Выбираем кластер стереотипных течений в группе «улучшение», то есть пациентов, имеющих наилучшие (учитывая заболевание) показатели здоровья.
5. Прослеживаем количество месяцев, в течение которых будет наблюдаться сохранение данной совокупности траекторий и справедливость равенства  $ИКЭ(DDD) \leq СКЭ$ . Эти месяцы составят показатель «качественно прожитых» месяцев жизни. Оставшиеся месяцы, когда кластер будет «рассыпаться», и равенство исчезнет, отойдут к разряду «потерянных».
6. Среди «потерянных» месяцев, рассматриваемых отдельно, также выявляем схожие течения и их количество, но уже для пациентов с «прогрессированием» заболевания, которые, тем не менее, часть времени также могут жить «качественно», что будет учитываться в расчетах как показатель «штрафных месяцев».
7. Проводим вычисление стоимости одного «качественно прожитого» и одного «штрафного» месяцев жизни. Для этого стоимость лечения за период наблюдения делим на соответствующее количество месяцев.
8. При помощи программного обеспечения рассчитываем стоимость «качественно прожитого» и «штрафного» времени в целом за исследуемый период с учетом количественного соотношения пациентов, попавших в группы «улучшение» и «прогрессирование».

9. Коэффициент З/П равен значению стоимости одного «месяца качественной жизни», вычисленного от средней стоимости «качественно прожитого» и «штрафного» времени.

10. Производим аналогичные расчеты для пациентов, получающих другое лечение. Для корректности вычислений приводим всех к одному общему показателю, например, числу учтенных месяцев с кластерным течением заболевания в группе.

11. Проводим сравнительный анализ эффективности различных терапевтических схем по показателям «штрафных», «качественных» месяцев и коэффициенту З/П.

В таблице 4 представлены результаты проведения аналогичных расчетов для трех схем противопаркинсонической терапии с анализом 30 пациентов для каждого метода лечения и наблюдением в течение 20 месяцев.

Таблица 4. Результаты расчета коэффициента З/П

Схема терапии, доза/сутки	Стоимость 20 мес. на 1 больного (руб.)	Учтенные месяцы	PTM	QALM	Коэффициент З/П (руб.)
Наком 375 мг	158227,60	17	13	4	2792,25
Наком 750 мг	316455,0	17	11	6	3542,02
Наком 375 мг + Проноран 150 мг	434167,60	17	3	14	2265,09

Все вышеизложенное составляет в совокупности интеллектуальную информационную систему многокритериального анализа ФЭ- и ФЭК-показателей, которая может рассматриваться как частный вариант системы поддержки принятия решений при выборе пожизненной терапии пациентам с

паркинсонизмом и может быть представлена как в виде структурной схемы, так и в виде описания алгоритма конкретных действий (рис. 10).

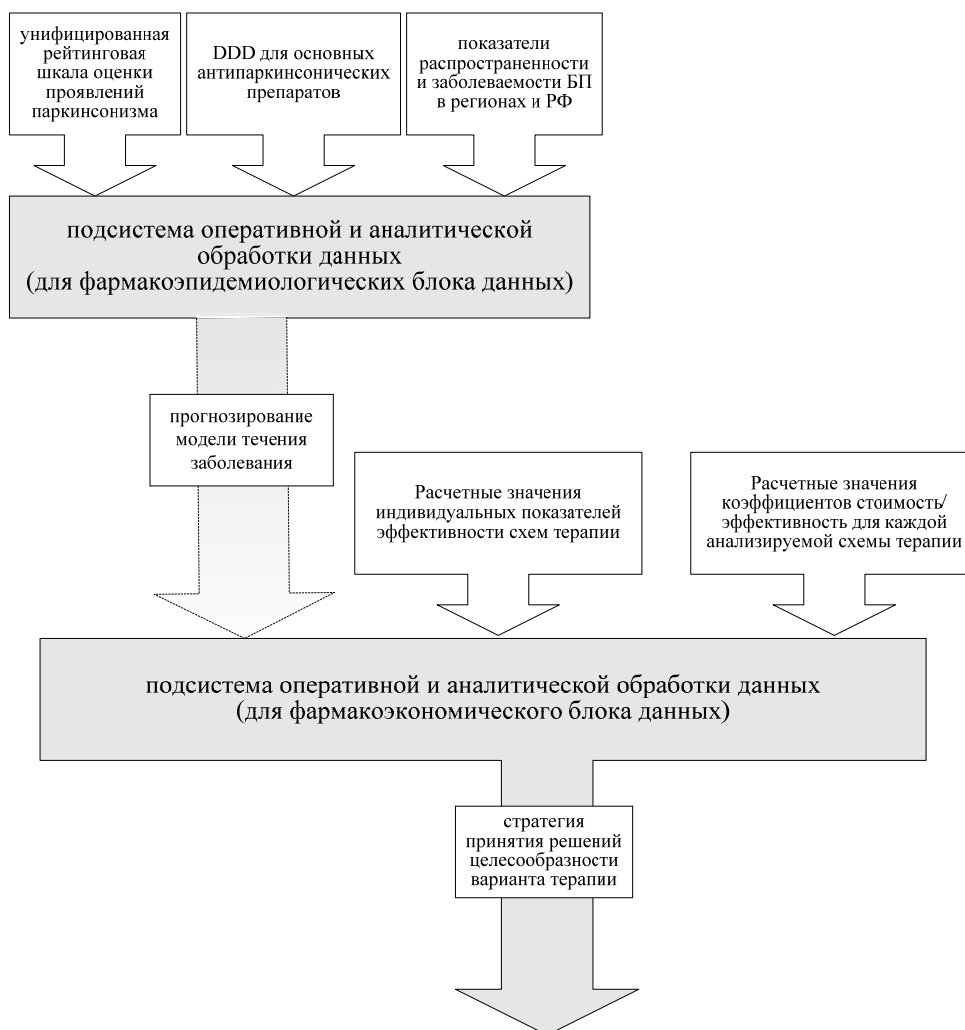


Рис. 10. Схема СПДР по определению оптимального варианта лекарственной терапии паркинсонизма (M2)

Результаты нашей работы помогают решать следующие задачи формулярного процесса:

- ограничение расходов лечебного учреждения;
- оптимизация лечения;
- контроль расходования лекарственных средств.

Таким образом, нам удалось показать возможность сочетанного повышения клинической и экономической эффективности лечения пациентов с паркинсонизмом, путем усовершенствования методологии проведения

клинико-экономического анализа, основанного на принципах доказательной медицины.

В результате использования данного информационно-аналитического комплекса программ расчета фармакоэкономических показателей была устранена одна из существенных причин получения «размытых», а подчас и ошибочных результатов исследований, а именно отсутствие учета и анализа индивидуальных особенностей течения заболевания с позиций единых формальных критериев. Представленные коэффициенты эффективности являются универсальными для проведения некоторых методов (расчет коэфф. С/Э и З/П) клинико-экономического анализа при хроническом патологическом процессе.

Все применяемые в данной работе методы, входящие в фармакоэпидемиологическое исследование, фармакоэкономический анализ и математическое моделирование, были сгруппированы по назначению и реализованы в виде интеллектуальной информационной системы комплексного многокритериального анализа фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических показателей эффективности терапии паркинсонизма, служащей для поддержки принятия решений (рис. 10).

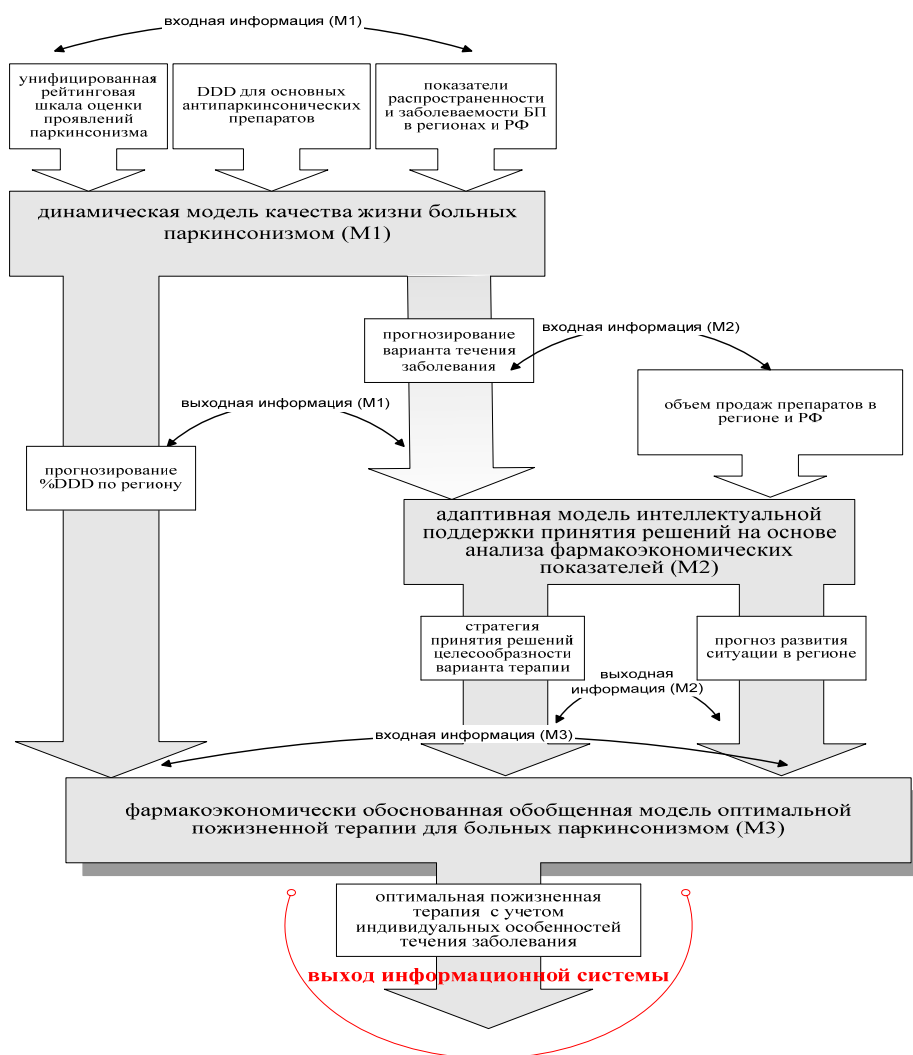


Рис. 10. Структурная схема интеллектуальной информационной системы

Таким образом, интеллектуальная информационная система многокритериального анализа фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических показателей включает:

- динамическую модель качества жизни больных паркинсонизмом (M1);
- адаптивную модель оптимизации прогноза и интеллектуальной поддержки процессов принятия решений на основе анализа фармакоэкономических показателей (M2);
- результативную модель - фармакоэкономически обоснованную обобщенную модель оптимальной пожизненной терапии для пациентов с учетом суточных дозировок, кратности приема и комбинаций различных лекарственных средств (M3).

Все эти модели могут быть использованы как самостоятельные элементы анализа, так и в составе единой обобщенной модели для определения оптимальной терапии больным с паркинсонизмом.

Использование программного компьютерного модуля реализации СППР для ЭВМ позволяет создавать частные модели прогноза типа «улучшение или затухание патологического процесса», «стабилизация патологического процесса», «прогрессирование патологического процесса», а также прогнозировать эффект любой схемы терапии на конкретный момент времени или долгосрочные перспективы в будущем.

Исходя из большого объема входной информации и сложности проведения многофакторного анализа при условии минимизации субъективности и получении по возможности точных результатов, основанных на принципах доказательной медицины, разработанная модель информационной интеллектуальной системы многокритериального анализа фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических показателей была представлена с целью проведения расчетов в рамках клинико-экономического анализа в виде комплекса компьютерных программ для ЭВМ под названием AP\_EconEval\_Pharm и зарегистрирована Федеральной службой по интеллектуальной собственности под № 2007611811 28 апреля 2007 г.

Учитывая многофакторность предложенной программной модели анализа, ее применение в практическом здравоохранении может быть существенно расширено при введении в базу данных дополнительной информации. Так, например, при использовании в качестве входной информации сведений о реальных доходах населения по регионам РФ, процентном соотношении различных источников финансирования здравоохранения и т.д., предложенные алгоритмы и программные средства также могут быть применены для прогнозирования последствий принимаемых решений по адекватности схем рекомендуемой стандартной терапии с точки зрения рациональности расходования регионального бюджета и его более экономного распределения.

## Выводы

1. Распространенность паркинсонизма в г. Смоленске с населением 318081 человек составляет 113,206 на 100000 населения, значительно увеличиваясь в возрастной группе старше 60 лет (592 на 100000), что связано с поздним началом заболевания и максимальной представленностью пациентов в группе 70–79 лет (45%) и старше 80 лет (39%). Эти показатели находятся на среднеевропейском уровне и имеют тенденцию к дальнейшему росту.
2. Преобладание женщин среди пациентов с паркинсонизмом постепенно уменьшается и исчезает с возрастом (3,12% женщин и 1,69% мужчин с паркинсонизмом в общей популяции; по 11,9% мужчин и женщин с паркинсонизмом среди населения старше 60 лет). Гендерные различия в детализированных возрастных группах незначительны и не являются определяющими при выборе терапии.
3. Фармакоэпидемиологический анализ в Смоленской и Брянской областях, выявивший преимущественное использование леводопасодержащих препаратов (50% назначений) в качестве терапии первого выбора и низкое назначение агонистов допаминовых рецепторов (13,30%), что подтвердилось и исследованием уровня продаж по Российской Федерации (65,48% от объема продаж противопаркинсонических препаратов - леводопасодержащие препараты и 1,05% - агонисты допаминовых рецепторов), показал несоответствие применяемой на практике терапии паркинсонизма существующим рекомендациям.
4. Проведенный DDD-анализ выявил наличие значительных отклонений в назначении противопаркинсонических лекарственных средств от рекомендуемых среднесуточных доз в сторону снижения (в среднем 17,70%DDD препарата «Наком» и 3,46%DDD препарата «Проноран» по РФ), что связано с недостаточным бесплатным отпуском и низкой материальной обеспеченностью пациентов пенсионного возраста.

5. Данные клинических осмотров, полученные при проведении рандомизированных клинических исследований противопаркинсонических препаратов и включенные в качестве входной информации для оценки индивидуальных динамических параметров эффективности пожизненной терапии, обеспечивают возможность детального графического отображения и составления более точного долгосрочного прогноза течения заболевания.
6. Введение стандартных коэффициентов для оценки клинической эффективности позволяет повысить обоснованность выбора противопаркинсонической терапии как при анализе лечения отдельных пациентов с применением индивидуального (ИКЭ) и дозозависимого (ИКЭ(DDD)) коэффициентов эффективности, так и при исследовании объединенных классификационных групп с расчетом средних коэффициентов эффективности (СКЭ).
7. Использование предложенных коэффициентов клинической эффективности при сравнении клинической и экономической целесообразности применения различных лекарственных средств или их комбинаций, делает данный анализ объективным и основанным на применении единого стандарта.
8. Разработанный метод расчета «штрафных месяцев», основанный на вычислении дозозависимого индивидуального коэффициента эффективности (ИКЭ(DDD)), позволяет повысить объективность оценки пожизненной терапии паркинсонизма с использованием показателя «качество жизни», сделать анализ долгосрочного лечения более корректным, а данные, получаемые в различных исследованиях, - сопоставимыми для сравнения.
9. Благодаря оптимизации методики анализа затраты/полезность с учетом «штрафных месяцев» было определено преимущество использования для лечения пациентов с паркинсонизмом в состоянии Маркова «нездоровье» и стадиях 2.0-2.5 по Хену и Яру комбинированной схемы терапии «Наком

375 мг - Проноран 150 мг», по сравнению с монотерапией препаратом «Наком» в дозировках 375 мг и 750 мг (14 качественно прожитых месяцев и 3 «штрафных»; 4 качественно прожитых и 13 «штрафных»; 6 качественно прожитых и 11 «штрафных» - соответственно приведенным схемам терапии).

10. При проведении клинико-экономического анализа с оценкой эффективности по предложенным индивидуальным коэффициентам и расчету абсолютных и инкрементальных стоимостных показателей была доказана максимальная клиническая эффективность и экономическая целесообразность (максимальное количество эффективных случаев - 21 при минимальном коэффициенте стоимость/эффективность - 31011,97) применения для лечения паркинсонизма комбинированной схемы терапии «Наком 375 мг - Проноран 150 мг» по сравнению с монотерапией препаратом «Наком» как при его низких (375 мг), так и при высоких (750 мг) суточных дозировках.
11. Расчет инкрементальной стоимости при переводе всех нуждающихся пациентов с паркинсонизмом на комбинированную схему терапии «Наком 375 мг - Проноран 150 мг» показал годовую экономию бюджета здравоохранения г. Смоленска в размере 7753189,60 рублей при сохранении высокой эффективности лечения.
12. Результаты прогнозирования индивидуального течения паркинсонизма на разных схемах терапии, благодаря применению методов математического моделирования (модель Маркова и «дерево решений») с определением вероятностей перехода по стадиям заболевания, показали, что комбинация препаратов «Наком 375 мг - Проноран 150 мг» оказалась оптимальной для пациентов, находящихся на стадиях 2.0 и 2.5 с вероятностью 42% и 47% (соответственно стадиям) отсутствия прогрессирования заболевания в ближайшем будущем.
13. Предложенная нами в качестве системы поддержки принятия решений интеллектуальная информационная система многокритериального анализа

фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических показателей имеет перед аналогами существенное преимущество, так как благодаря заложенному в ней принципу многофакторности возможно постоянное изменение количественного и качественного объема вводимой информации, что сказывается в расширении спектра решаемых задач в области фармакоэкономики хронических патологических процессов.

### **Практические рекомендации**

1. Анкету УАТЗ «П» желательно применять с целью индивидуального динамического наблюдения, стандартизации собираемых данных по клиническим проявлениям и терапии паркинсонизма.
2. В качестве основы объективизации учета и для облегчения дальнейшего проведения клинико-экономического анализа, рекомендуется создать в лечебно-профилактических учреждениях здравоохранения Российской Федерации единую компьютерную базу данных больных с паркинсонизмом на основании анкет УАТЗ «П».
3. Для улучшения качества диагностики и повышения эффективности терапии паркинсонизма целесообразно внедрить в практическую работу учреждений здравоохранения Российской Федерации в качестве системы поддержки принятия решений информационно-аналитический комплекс компьютерных программ расчета фармакоэкономических показателей AP\_EconEval\_Pharm,.
4. С целью оптимизации и более рационального использования финансовых средств при составлении формулярных списков для учреждений здравоохранения следует ориентироваться на результаты фармакоэкономического анализа, проведенного с использованием информационно-аналитической системы AP\_EconEval\_Pharm.
5. Для доказательства клинической и экономической целесообразности выбора оригинальных и генерических препаратов для составления списков лекарственных средств безрецептурного отпуска, дополнительного

лекарственного обеспечения и других, рекомендуется руководствоваться методикой усовершенствованного клинико-экономического анализа с расчетом объективных коэффициентов эффективности.

6. В целях унификации фармакоэкономических расчетов внести разработанные в данном исследовании и лежащие в основе расчетов программы AP\_EconEval\_Pharm, зарегистрированной официальной патентной службой, коэффициенты эффективности терапии в систему стандартизации здравоохранения Российской Федерации в качестве дополнения к разделу IV «Клинико-экономический анализ» отраслевого стандарта клинико-экономических исследований.
7. Включить в программу преподавания вопросов фармакоэпидемиологии и фармакоэкономики на циклах послевузовского усовершенствования и профессиональной переподготовки врачей различных специальностей разработанную в данном исследовании методологию проведения фармакоэкономического анализа терапии хронических заболеваний с учетом динамических показателей качества жизни.
8. Интеллектуальную информационную систему многокритериального анализа фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических показателей, представляющую в своей основе комплекс компьютерных программ, рекомендуется включить в план дистанционного обучения врачей.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Страчунская Е.Я. Паркинсонизм: Учебно-методическое пособие для врачей. - Смоленск, 2000. - 52 с.
2. Страчунская Е.Я. Психологические аспекты проведения клинических исследований лекарственных средств // Клиническая фармакология и терапия. - Москва, 2000. - Т. 9, № 1. - С. 49-54.
3. Страчунская Е.Я. Состояние проблемы лечения болезни Паркинсона: В сб. трудов Всероссийского рабочего совещания неврологов России «Неотложные состояния в неврологии». - Орел, 2002. - С. 400-402.
4. Страчунская Е.Я. Неспецифическая терапия у больных паркинсонизмом с позиций фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии: В сб. трудов Всероссийского рабочего совещания неврологов России «Неотложные состояния в неврологии». - Орел, 2002. - С. 403-404.
5. Страчунская Е.Я. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика паркинсонизма // Неврологический журнал. - Москва, 2002. - С. 46-51.
6. Страчунская Е.Я., Рачин А.П. Стабилометрический контроль эффективности противопаркинсонической терапии: Материалы Всероссийской конференции «Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии». - Ростов, 2002. - С. 105.
7. Страчунская Е.Я., Юдельсон Я.Б., Рачин А.П. Стабилометрия как метод оценки эффективности противопаркинсонической терапии: Матер. IX Российского национального конгресса: Человек и лекарство. - Москва, 2002. - С. 436.
8. Страчунская Е.Я. Паркинсонизм. Вопросы аналитической эпидемиологии: Матер. научно-практической конференции «Актуальные вопросы клинической медицины». - Смоленск, 2004. - С. 198-203.

9. Страчунская Е.Я. Фармакоэпидемиология и распространенность паркинсонизма в Смоленске. Пути оптимизации терапии: Матер. IX Всероссийского съезда неврологов. - Ярославль, 2006. - С. 152.
10. Страчунская Е.Я., Абраменкова И.В. Интеллектуальная информационная система многокритериального анализа эффективности противопаркинсонической терапии: Матер. IX Всероссийского съезда неврологов. - Ярославль, 2006. - С. 152.
11. Страчунская Е.Я., Абраменкова И.В. Качество жизни при паркинсонизме, математическое моделирование // Качественная клиническая практика. - Москва, 2006. - №1. - С. 34-42.
12. Страчунская Е.Я., Абраменкова И.В. Интеллектуальная информационная система анализа фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических показателей эффективности терапии паркинсонизма // Качественная клиническая практика. - Москва, 2006. - №2. - С. 47-55.
13. Страчунская Е.Я., Абраменкова И.В. К необходимости создания интеллектуальной информационной системы многокритериального анализа фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических показателей с целью оценки эффективности противопаркинсонической терапии: Матер. II межрегиональной конференции «Нейропластичность. Актуальные вопросы неврологии и нейрореабилитации». - Красноярск, 2006. - С. 43-51.
14. Абраменкова И.В., Страчунская Е.Я. Методологические подходы к проведению фармакоэкономического анализа лекарственной терапии хронических патологических процессов с учетом индивидуальной изменчивости клинических параметров // Сборник научных трудов межрегиональной конференции «Фармакоэкономика в онкологии». - Смоленск, 2006. - С. 9-10.
15. Страчунская Е.Я., Абраменкова И.В. Оптимизация пожизненной терапии в системе многокритериального анализа

- фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических показателей // Сборник научных трудов межрегиональной конференции «Фармакоэкономика в онкологии». - Смоленск, 2006. - С. 93-94.
16. Страчунская Е.Я. Эпидемиология паркинсонизма // Вестник Российской академии естественных наук. - Санкт-Петербург, 2006. - №1. - С. 86-91.
17. Абраменкова И.В., Страчунская Е.Я. Методологические аспекты фармакоэкономического анализа лекарственной терапии хронических патологических процессов с учетом индивидуальной изменчивости клинических параметров // Вестник новых медицинских технологий. - Тула, 2006. - № 4. - С. 44-46.
18. Абраменкова И.В., Страчунская Е.Я. Паркинсонизм: эпидемиология, клиника и оптимизация терапии на основе интеллектуальной информационной системы многокритериального анализа фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических показателей // Вестник новых медицинских технологий. - Тула, 2006. - № 4. - С. 46-49.
19. Страчунская Е.Я., Абраменкова И.В. Аналитическая эпидемиология паркинсонизма в г. Смоленске // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. - Санкт-Петербург, 2006. - № 4. - С. 79-85.
20. Страчунская Е.Я., Абраменкова И.В. Фармакотерапевтические аспекты паркинсонизма с учетом распространенности заболевания // Неврологический вестник. - Казань, 2007. - Т. XXXIX. - Вып. 4. - С. 71-74.
21. Страчунская Е.Я., Соловьев В.И., Абраменкова И.В. Общие подходы к введению показателей эффективности лечения и оценки качества жизни в фармакоэкономических расчетах // Российский биотерапевтический журнал. - Москва, 2007. - № 1. - С. 96.
22. Страчунская Е.Я., Абраменкова И.В. Эпидемиология паркинсонизма и оценка эффективности противопаркинсонической терапии на основе интеллектуальной информационной системы многокритериального анализа фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических

- показателей // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. - Москва, 2007. - № 7. - С. 54-58.
23. Страчунская Е.Я. Фармакоэкономика хронического патологического процесса // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия - Москва, 2007. - № 2. - С. 176-186.
24. Страчунская Е.Я., Соловьев В.И., Абраменкова И.В. К вопросу стандартизации проведения фармакоэкономического анализа лекарственной терапии хронических патологических процессов с учетом динамики показателей качества жизни // Российский медико-биологический вестник им. И.П. Павлова. - Рязань, 2007. - № 3. - С. 132-137.
25. Страчунская Е.Я. Рандомизированные клинические испытания и фармакоэкономический анализ // Сборник научных трудов межрегиональной конференции «Новые возможности диагностики и лечения злокачественных новообразований». - Смоленск, 2007. - С. 19-21.
26. Страчунская Е.Я. Паркинсонизм с позиций современных информационных концепций медицины. - Смоленск, 2008. - 208 с.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АДР – агонисты допаминовых рецепторов

БП – болезнь Паркинсона

З/П – коэффициент «затраты/полезность»

ИКЭ – индивидуальный коэффициент эффективности

ИКЭ(DDD) – индивидуальный дозозависимый коэффициент эффективности

КП – коэффициент подобия индивидуального течения заболевания

ЛС – лекарственные средства

НЯ – нежелательные явления

РКИ – рандомизированные клинические испытания

СКЭ – средний коэффициент эффективности

СППР – система поддержки принятия решений

С/Э – коэффициент «стоимость/эффективность»

УАТЗ «П» - Универсальная анкета течения заболевания «Паркинсонизм»

УШОБП – унифицированная шкала оценки БП

ФЭ – фармакоэпидемиология

ФЭК – фармакоэкономика

ЦФО – Центральный федеральный округ

Шкала «Sh&En» - шкала повседневной активности Schwab и England

DDD – defined daily dose (средняя поддерживающая доза ЛС)

PTM – penalty time months (штрафные месяцы)

QALM – quality adjusted life-months (сохраненные месяцы качественно прожитой жизни)