

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТАЛЕВО В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА С МОТОРНЫМИ ФЛУКТУАЦИЯМИ (КЛИНИКО-ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ)

О.С. Левин, Е.Е. Васенина, О.А. Ганькина

Кафедра неврологии РМАПО
Центр экстрапирамидных заболеваний

Приведен фармакоэкономический анализ затрат и полезности, который показал, что применение Сталево у больных с моторными флуктуациями при болезни Паркинсона может быть отнесено к экономически выгодным методам лечения при условии их применения в долгосрочной перспективе. Показано, что применение комбинации препарата леводопы с ингибитором КОМТ энтакапоном (в составе препарата Сталево) приводит к более значительному уменьшению двигательного дефекта, увеличению периода «включения», уменьшению длительности и тяжести периода «выключения», увеличению повседневной активности и улучшению качества жизни пациентов, чем стандартная терапия с введением дополнительной дозы двухкомпонентного препарата леводопы.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, двигательный дефект, леводопа, противопаркинсоническая терапия, качество жизни.

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое прогрессирующее заболевание головного мозга, преимущественно связанное с дегенерацией дофаминергических нейронов черной субстанции и проявляющееся сочетанием гипокинезии с ригидностью, тремором покоя, постуральной неустойчивостью, психическими и вегетативными расстройствами [2, 8, 11, 42, 45]. Распространенность БП в России, по данным популяционного исследования, проведенного в Московской области, составляет 139,9 случаев на 100 тыс. населения, а заболеваемость – 16,3 случаев на 100 тыс. в год [4, 8]. Таким образом, в нашей стране – около 210 тыс. пациентов с БП. Вследствие высокой распространенности, неуклонно прогрессирующего характера заболевания, его тяжелых социальных и семейных последствий БП приводит к значительному экономическому ущербу как для системы здравоохранения и

бюджета самого больного и его семьи, так и для общества в целом [3, 17, 19, 20, 28, 46, 47].

Затраты, учитываемые в клиничко-экономическом анализе, традиционно подразделяют на три группы:

1) прямые затраты, включающие затраты, понесенные системой здравоохранения, пациентом, иным плательщиком или обществом в целом непосредственно в процессе оказания медицинской помощи; они включают в себя затраты на лекарственные средства, медицинские услуги, лечебные манипуляции, использование медицинского оборудования;

2) непрямые (косвенные) затраты, связанные с нетрудоспособностью или смертью пациента в связи с заболеванием или с производственными потерями из-за утраты трудоспособности у родственников и лиц, осуществляющих уход за больным;

3) неосязаемые (нематериальные) затраты, связанные со снижением качества жизни пациентов, их родственников или лиц, ухаживающих за ними [1, 3, 18, 20].

Стандартная терапия БП, проводимая с применением препаратов леводопы, позволяет продлить активную жизнь пациентов и увеличить их выживаемость примерно на треть [37, 51]. Тем не менее лечение препаратами леводопы сопровождается развитием моторных флуктуаций и дискинезий, которые связаны как с действием препарата, так и с продолжающимся процессом нейродегенерации. Вероятность развития флуктуаций увеличивается с продолжительностью лечения леводопой, суточной и кумулятивной дозой леводопы, а также продолжительностью и тяжестью самого заболевания [5, 11, 34]. Моторные флуктуации развиваются примерно у 50 % больных уже в первые 3–5 лет после начала лечения леводопой, а спустя 10 лет терапии леводопой – примерно у 80 % пациентов [8]. Моторные осложнения могут улучшаться, если концентрация леводопы в плазме стабилизируется. Стабилизация может быть достигнута использованием

препаратов леводопы с замедленным высвобождением или увеличением частоты приемов, что, как правило, сопровождается постепенным повышением дозы леводопы для достижения желаемого результата [9–12]. Однако эффективность этих приемов оказывается преходящей, и через некоторое время флуктуации вновь нарастают. Альтернативой может быть добавление к леводопе обратимого ингибитора катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) энтакапона [6, 14].

КОМТ – фермент, обеспечивающий метаболизм леводопы, его торможение повышает биодоступность леводопы, оптимизирует ее эффект, уменьшает продолжительность периода «выключения» примерно на 20 % [29, 41, 43]. Терапевтический эффект энтакапона наступает уже с первой дозы и может сохраняться в течение длительного периода, исчисляемого годами [30]. Энтакапон хорошо переносится, его основной побочный эффект, связанный с увеличением биодоступности леводопы, – усиление дискинезий [14]. При добавлении энтакапона к леводопе доза последней может быть снижена на 10–12 %, чтобы контролировать дискинезии [29]. Энтакапон и леводоба имеют сходный фармакокинетический профиль и могут назначаться вместе (в составе комбинированного препарата Сталево, выпускаемого Орион Фарма), что упрощает их применение [8]. Хотя клинический эффект энтакапона и Сталево хорошо известен, потенциальный экономический эффект изучен недостаточно.

Цель данного исследования заключалась в фармакоэкономической оценке эффективности препарата Сталево в сравнении с добавлением дополнительной дозы стандартного двухкомпонентного препарата леводопы у больных с моторными флуктуациями.

Проведено двухмесячное открытое рандомизированное исследование эффективности препарата Сталево в сравнении с эффективностью дополнительной дозы препарата леводопы у больных БП с моторными флуктуациями. В исследование были включены 47 пациентов со 2–4 стадиями по Хен-Яру [26], у которых отмечался феномен истощения эффекта дозы леводопы [5]: 27 пациентам был назначен препарат Сталево, а 20 пациентам – дополнительная доза традиционного двухкомпонентного препарата леводопы/бензеразида, который они применяли ранее. Между группами не было статистически значимых различий по возрасту, длительности и тяжести заболевания, длительности терапии леводопой и флуктуаций. В первой группе (средний возраст 59,3 лет) препарат Сталево назначался в виде таблеток Сталево 100 и Сталево 150 от 3 до 4 раз в день, при переводе на терапию Сталево с двухкомпонентного препарата леводопы использовался принцип эквивалентности суточной дозы леводопы, при этом число приемов препарата не менялось [8]. Во второй группе (средний возраст $61,8 \pm 9,8$ лет) введение дополнительной

дозы двухкомпонентного препарата леводопы приводило к увеличению суточной дозы леводопы до 150 мг (в зависимости от величины той разовой дозы, которую больной принимал ранее), при этом число приемов леводопы увеличивалось, но сама разовая доза леводопы не менялась.

Все пациенты могли продолжать принимать другие противопаркинсонические средства. В группе пациентов, принимавших препарат Сталево, 12 лиц принимали пирибедил в средней дозе $111,5 \pm 52,8$ мг/сут и 10 пациентов принимали амантадин в средней дозе $230,2 \pm 105,5$ мг/сут. В группе пациентов, которым была назначена дополнительная доза леводопы/бензеразида, 10 пациентов принимали пирибедил в средней дозе $105,9 \pm 51,0$ мг/сут и 9 пациентов – амантадин $239,5 \pm 110,3$ мг/сут. В течение исследования доза пирибедила и амантадина оставалась стабильной.

Оценка эффективности лечения включала исследование двигательных функций с помощью Унифицированной шкалы БП (UPDRS) [21], повседневной активности с помощью шкалы Шваба-Ингланда [49], длительности и тяжести моторных флуктуаций и дискинезий, качества жизни. Длительность периодов «включения» и «выключения» оценивалась с помощью специального дневника. При заполнении дневника пациенту предлагалось оценивать также тяжесть «выключения» по 4-балльной шкале, а также наличие дискинезий в период «включения». Средняя тяжесть «выключения» оценивалась по формуле

$$1a + 2b + 3c + 4d/t_{\text{off}}$$

где a, b, c, d – длительность «выключения» соответствующей тяжести в часах;

t_{off} – общая продолжительность «выключения» в часах.

Для оценки качества жизни применялись шкалы EQ-5D [48, 50] и PDQ-39 [27].

Фармакоэкономический анализ основывался на результатах проведенного двухмесячного исследования, а также моделирования, которое основывалось на данных ряда ранее проведенных контролируемых исследований, в частности свидетельствовавших о длительной стабилизации состояния пациентов на фоне применения комбинации леводопы с энтакапоном (как минимум в течение трех лет), а также о неизбежности нарастания длительности периода «выключения» на фоне терапии стандартными двухкомпонентными препаратами леводопы [8, 37].

Проводился фармакоэкономический анализ путем оценки эффективности затрат (затраты/эффективность), а также стоимостно-утилитарный анализ (затраты/полезность). Оценка эффективности затрат проводилась с вычислением приращения эффективности затрат (размера дополнительных затрат, необходимых для

достижения клинического эффекта), которое определялось по формуле

$$\Delta C/\Delta \Xi = C_1 - C_2/\Xi_1 - \Xi_2,$$

где C_1 и C_2 – стоимость сравниваемых вмешательств;

Ξ_1 и Ξ_2 – эффективность соответствующих вмешательств [1, 3].

Стоимостно-утилитарный анализ учитывает влияние лечения на качество жизни и предполагает расчет показателя продолжительности жизни, соотношенной с ее качеством (quality-adjusted life-years – QALY). Значение QALY, равное 1, присваивается продолжительности жизни в один год при качестве жизни, соответствующей полному здоровью. С помощью показателя QALY совмещают утилитарный метод оценки качества жизни с экономической оценкой эффективности лечения. При этом сумму расходов делят на показатель QALY, рассчитанный у данного пациента, и получают стоимость 1 QALY [1, 3, 19, 22]. Фармакоэкономический анализ возможен с точки зрения пациента, членов семьи, плательщика (страховой компании, государства и т.д.) или общества [1]. В данном исследовании анализ проводился с точки зрения общества.

Полученные данные показывают, что перевод на терапию Сталево сопровождался достоверным снижением оценки по всем 4 частям UPDRS, увеличением продолжительности периода «включения» на 16 % с одновременным снижением длительности периода «выключения» на 24 %. Повышение оценки по 3-й части UPDRS и показателя шкалы Шваба-Ингланда, которые исследовались в период «включения», свидетельствует о повышении качества «включения». Отмечено значительное снижение тяжести «выключения» – на 44 %. Качество жизни в результате применения препарата Сталево улучшилось примерно на 25 % (по обоим шкалам, примененным для оценки качества жизни: PDQ-39 и EQ-5D).

Перевод на терапию Сталево приводил к достоверно более значимому снижению оценки по всем четырем частям UPDRS, увеличению периода «включения», уменьшению длительности и тяжести периода «выключения», а также улучшению качества жизни, чем введение дополнительной дозы двухкомпонентного препарата леводопы.

Клиническая значимость, степень неблагоприятного влияния моторных флуктуаций на качество жизни пациентов, расходы на их коррекцию скачкообразно возрастают, когда продолжительность периода «выключения» превышает порог в 25 % от общего времени бодрствования. Из 27 пациентов, вошедших в группу, принимавшую препарат Сталево, у 22 пациентов (82 %) исходно продолжительность периода «выключения» превышала 25 %, тогда как на фоне лечения число таких пациентов снизилось на 45 % – до 10 (37 %). Во второй группе после введения дополнительной дозы леводопы число пациентов с продолжительностью периода «выключения» свыше

25 % уменьшилось всего на 15 % – с 16 (80 %) до 13 (65 %). Среднее значение показателя повседневной активности больных вычисляется по формуле

$$(\text{ШИ}_{\text{on}} \times T_{\text{on}} + \text{ШИ}_{\text{off}} \times T_{\text{off}}) / T_{\text{on+off}},$$

где ШИ_{on} и ШИ_{off} – показатели шкалы Шваба-Ингланда соответственно в периодах «включения» и «выключения»;

T_{on} , T_{off} , $T_{\text{on+off}}$ – длительность соответственно периодов «включения», «выключения» и общего времени бодрствования.

Данный показатель на фоне применения препарата Сталево повысился с 68,0 баллов до 76,4 баллов (на 12 %), тогда как на фоне введения дополнительной дозы леводопы – с 66,7 до 68,9 баллов (на 3 %). Более того, повышение качества жизни на фоне введения дополнительной дозы леводопы оказалось недостоверным. Частота дискинезий в обеих группах достоверно не отличалась.

Вместе с тем назначение препарата Сталево сопровождалось более значительным повышением стоимости лечения по сравнению с введением дополнительной дозы леводопы. Общая стоимость медикаментозного лечения в первой группе составила $6982,4 \pm 1605,8$ руб. в месяц (в том числе стоимость Сталево составила $6001,2 \pm 1351,8$ руб. в месяц, или 86 % от общей стоимости лечения). Замена двухкомпонентного препарата леводопы на препарат Сталево привело к повышению стоимости лечения в среднем на 5202 руб. в месяц, тогда как добавление дополнительной дозы двухкомпонентного препарата привело к удорожанию лечения лишь на 643,1 руб. в месяц. Другие источники прямых медицинских расходов (стоимость приема врача, расходы на лабораторные исследования и т.д.) после коррекции лечения не менялись, поэтому не учитывались при анализе.

Анализ показал, что при применении препарата Сталево повышение качества жизни на 1 балл в краткосрочной перспективе стоило 486,1 руб. в месяц, снижение продолжительности периода «выключения» на 1 час стоило 4001,5 руб. в месяц, снижение тяжести периода «выключения» на 1 балл – 4729,1 руб. в месяц, а повышение повседневной активности на 1 балл – 619,3 руб. в месяц. В то же время при назначении дополнительной дозы леводопы в краткосрочной перспективе повышение качества жизни на 1 балл стоило 229,7 руб. в месяц, снижение продолжительности периода «выключения» на 1 час – 1607,8 руб. в месяц, снижение тяжести периода «выключения» на 1 балл – 2143,7 руб. в месяц, а повышение повседневной активности на 1 балл – 292,2 руб. в месяц. Таким образом, в краткосрочной перспективе замена двухкомпонентных препаратов леводопы на препарат Сталево приводит к удорожанию стоимости лечения почти в 8 раз, однако при учете влияния на качество жизни, состояние повседневной

активности, моторные флуктуации увеличение стоимости оказывается гораздо менее значительным – в 1,7–2,4 раза.

Расчет приращения эффективности затрат по указанной выше формуле показал, что в краткосрочной перспективе при применении препарата Сталево увеличение повседневной активности на 1 балл стоит дороже на 735,3 руб. в месяц, а повышение качества жизни пациента на 1 % стоит дороже на 577 руб. в месяц, чем при добавлении дополнительной дозы препарата леводопы.

Сравнение фармакоэкономических параметров эффективности двух подходов к коррекции флуктуаций в долгосрочной перспективе (2 года) проводилось методом моделирования. При этом были учтены возможность нарастания симптомов паркинсонизма и выраженности моторных флуктуаций, в силу которой пациенты нуждаются в увеличении дозы леводопы, а также возникающая при этом потребность в госпитализации [5]. В ряде исследований показано, что при 6-месячном лечении на фоне стабильной дозы леводопы как минимум у 25 % пациентов нарастают моторные флуктуации таким образом, что они могут потребовать дополнительного увеличения дозы леводопы [20, 40]. Согласно данным ранее проведенного нами исследования, примерно 50 % пациентов с БП, имеющих флуктуации, ежегодно госпитализируется, причем одна госпитализация повышает прямые медицинские расходы на 28 % [4]. В то же время, как показано в ряде исследований, на фоне комбинации леводопы с энтакапоном отмечается долгосрочная стабилизация состояния пациента, которая сохраняется как минимум три года [30].

Таким образом, в течение последующего года затраты на лечение пациентов в первой группе остались прежними, тогда как во второй группе к 6-му и 12-му месяцам наблюдения у 25 % больных понадобилось бы увеличение дозы леводопы, а у половины из этих больных – еще и госпитализация, в результате расходы во второй группе увеличились. Соответственно разница с исходным уровнем достигла 832,6 руб.

Анализ соотношения стоимости и эффективности, проведенный в годичной перспективе с учетом необходимости повышения дозы леводопы и госпитализации для поддержания достигнутых результатов лечения, показал, что различие в стоимости лечения между группами сократилось до 6,2 раза, а соотношение эффективности и стоимости различалось между группами (по разным показателям) в 1,5–1,9 раза.

Моделирование результатов второго года терапии учитывало стабильность эффекта препарата Сталево и ограниченность терапевтического ресурса леводопы с уменьшением терапевтического эффекта на 25 % и неизбежностью назначения еще одной дополнительной дозы леводопы и хотя бы одной госпитализации, в результате во второй

группе удорожание лечения по сравнению с исходным уровнем достигло в среднем 1016,6 руб.

К концу второго года стоимость лечения в первой группе была в 5,1 раза выше, чем во второй. Однако значительно более высокая эффективность препарата Сталево привела к тому, что у больных, принимавших его, стоимость повышения качества жизни на 1 %, повышения повседневной активности на 1 балл, уменьшения тяжести периода «выключения» на 1 балл оказалась достоверно ниже, чем у больных, принимавших двухкомпонентный препарат леводопы.

Стоимостно-утилитарный анализ (анализ соотношения затрат и полезности) показал, что прогнозируемое значение приращения стоимости QALY за один год лечения препаратом Сталево, даже если бы качество жизни больных, принимавших препарат леводопы по исходной схеме, не ухудшалось, составляет 21 175 долл. США за QALY (если повышение качества жизни, оцениваемой с помощью EQ-5D, сохранится в течение года). В настоящее время приняты следующие градации экономической эффективности лечения, рассчитанной на основе показателя QALY: стоимость лечения менее 20 тыс. долл. США считается экономически эффективной, стоимость от 20 до 40 тыс. – приемлемой (большинство методов лечения имеют именно такую стоимость), от 40 до 60 тыс. – пограничной, от 60 до 100 тыс. долл. США – дорогой, свыше этих величин – слишком дорогой [1, 3].

Таким образом, согласно указанным критериям, это применение препарата Сталево может быть отнесено к экономически приемлемым. Более того, с учетом неизбежного ухудшения качества жизни больных с БП за один год на фоне стабильной схемы применения двухкомпонентных препаратов леводопы, которое в среднем составляет около 10 %, величина приращения стоимости QALY за один год лечения Сталево может составить 17 253 долл. США за QALY, что позволяет отнести лечение препаратом Сталево к экономически выгодным.

БП относится к одним из самых дорогостоящих заболеваний человека [23, 44]. По данным ряда исследований, прямые затраты на лечение БП в различных странах колеблются от 3200 евро (в Швеции) до 9554 евро на одного больного в год (в Великобритании) [22]. По мере старения населения распространенность БП возрастает, что приводит к повышению общих затрат на заболевание [7]. На 100 тыс. пациентов с БП прямые расходы в Великобритании составляют 600 млн фунтов стерлингов в год [22]. В России, по нашим ориентировочным подсчетам, только прямые расходы на БП суммарно составляют более 1,5 млрд руб. [4].

В развитых странах затраты на медикаментозное лечение составляют около 20–30 % прямых затрат, а затраты на госпитализацию – от 25 до 41 % прямых расходов [19, 31, 39]. В нашей стра-

не расходы на лекарственные средства при официально существующих тарифах на медицинские услуги составляют около 90 % прямых затрат [4]. На затраты влияют стадия заболевания, уровень повседневной активности, наличие падений. С увеличением стадии по Хен-Яру уровень прямых затрат быстро увеличивается [19]. Для пациентов с V стадией заболевания стоимость лечения увеличивается в 5–6 раз по сравнению с I стадией заболевания [22]. По нашим данным, стоимость прямых медицинских расходов на V стадии в 85 раз выше, чем на I стадии БП [4].

Моторные флуктуации являются важнейшим фактором, повышающим стоимость лечения: у пациентов с моторными флуктуациями расходы повышаются в 1,5–3 раза и прямо пропорциональны продолжительности периода «выключения» [15]. У больных с продолжительностью «выключения» 10–19 % от общего времени бодрствования затраты в 2,3 раза выше, чем у тех, у кого она менее 10 %, а у пациентов с продолжительностью выключения 20–29 % – еще на 70 % выше [31]. Показано, что значительное ограничение жизнедеятельности и повышение стоимости помощи происходит, когда продолжительность периода «выключения» превышает 25 % [18]. Важный фактор, влияющий на стоимость лечения, – состояние повседневной активности в периоде «выключения». По данным регрессионного анализа снижение периода выключения на каждые 10 % снижает затраты на 5 % [31].

На поздних стадиях большая часть затрат связана с необходимостью ухода за пациентом и отвлечением для ухода трудоспособного родственника [33, 35, 52]. Ухаживающее лицо, как правило супруг, уделяет уходу в среднем 22 часа в неделю, что приводит к отвлечению его от производства и существенно ухудшает качество его жизни [25].

Мы показали, что замена двухкомпонентного препарата леводопы на трехкомпонентный препарат Сталево, хотя и приводит к резкому удорожанию лечения, за счет высокой эффективности и стойкости эффекта становится экономически приемлемой и даже экономически выгодной в долгосрочной перспективе (в частности, при продолжении лечения в течение двух лет). Следует отметить, что выполненные нами долгосрочные расчеты ориентировочны и основаны на ряде допущений, обоснованность которых доказывается данными ряда исследований. Так, допущение о стабильности состояния пациентов, принимавших препарат Сталево, в течение двух лет основано на исследовании Larsen и соавт. (2003), которые отметили, что эффект присоединения энтакапона к леводопе может оставаться стабильным в течение как минимум трех лет [30].

С другой стороны, в своем фармакоэкономическом анализе мы не учитывали затраты на другие статьи, особенно стоимость по уходу

(особенно неформальному). Уменьшение моторных флуктуаций, продление времени, в течение которого пациенты испытывают минимальные флуктуации, увеличение уровня повседневной активности могут существенно снижать потребность в уходе [31]. Nissinen и соавт. (2006) показали, что у больных БП с моторными флуктуациями, которые с самого начала исследования принимали комбинацию леводопы, ингибитора ДОФА-декарбоксилазы и энтакапона, к концу периода наблюдения выраженность двигательного дефекта оказалась достоверно ниже, чем у тех пациентов, кто первые 6 месяцев вместе с препаратом леводопы принимал плацебо и лишь затем перешел к приему комбинации леводопы с ингибиторами ДОФА-декарбоксилазы и КОМТ [8, 38]. Таким образом, оптимальное возмещение дофаминергического дефицита может оказывать долгосрочное влияние на последующее его течение [36]. Замедление перехода к более продвинутой и затратной стадии заболевания может увеличивать экономическую выгоду применения Сталево [24].

Полученные нами результаты сопоставимы с результатами ранее опубликованных фармакоэкономических исследований при БП, свидетельствующих о том, что эффективная коррекция моторных флуктуаций экономически выгодна [24]. Показано, что гораздо более дорогостоящее оперативное лечение со стимуляцией глубоких структур становится экономически выгодным, если качество жизни повышается более чем на 18 % [13, 16, 32]. В нашем исследовании мы показали, что качество жизни на фоне введения Сталево повышается на 25 %. Проведенный нами анализ затрат и полезности показал, что применение Сталево у больных с моторными флуктуациями может быть отнесено к экономически выгодным методам лечения при условии их применения в долгосрочной перспективе. К аналогичным выводам пришли Palmer и соавт. (2002), которые, проведя анализ затрат и полезности, показали, что при анализе затрат на лекарственные средства добавление энтакапона к препарату леводопы приводит к приращению стоимости лечения на 21 213 долл. США/QALY, однако при учете всех затрат суммарное превышение стоимости, достигнутое переводом на Сталево, составило всего 9227 долл. США на 1 QALY (по сравнению со стандартной терапией) [39].

Таким образом, применение комбинации препарата леводопы с ингибитором КОМТ энтакапоном (в составе препарата Сталево) приводит к более значительному уменьшению двигательного дефекта, увеличению периода «включения», уменьшению длительности и тяжести периода «выключения», увеличению повседневной активности и улучшению качества жизни пациентов, чем стандартная терапия с введением дополнительной дозы двухкомпонентного препарата леводопы.

Недавнее исследование STRIDE-PD показало, что препарат Сталево показан главным образом больным с уже возникшими моторными или немоторными флуктуациями, при этом наиболее перспективно применение препарата Сталево у больных с начальными проявлениями феномена «истощения конца дозы». Несмотря на существенное увеличение стоимости, применение Сталево у больных болезнью Паркинсона с моторными флуктуациями является экономически обоснованным и выгодным для общества в долгосрочном плане с точки зрения соотношения затрат и эффективности.

Раннее применение препарата Сталево у пациентов с флуктуациями, когда доза леводопы не превышает порог 400 мг/сут, может оказывать стабилизирующее воздействие на симптомы БП в долгосрочной перспективе. При этом в клинической практике противопаркинсоническая терапия должна быть максимально гибкой, учитывающей индивидуальную чувствительность пациента. Например, дискинезии нередко появляются у пациента во второй половине дня, что объясняется накоплением леводопы. Более гибкая схема с более высокой дозой леводопы (Сталево) утром и последующим приемом препарата в более низкой дозе может обеспечить адекватный противопаркинсонический эффект в течение всего дня при снижении риска дискинезий.

Поиск терапевтической стратегии, позволяющей получать наибольший эффект от терапии препаратами леводопы с наименьшим риском развития моторных осложнений, остается одной из важнейших проблем в лечении больных болезнью Паркинсона.

При переходе на препарат Сталево у пациентов, испытывающих на фоне приема леводопы феномен «истощения» конца дозы, следует придерживаться следующих правил.

Если пациент принимает стандартный препарат леводопы и испытывает моторные флуктуации, но не дискинезии, а суточная доза леводопы не превышает 400 мг/сут, то следует выбирать форму Сталево, содержащую эквивалентную или максимально близкую к эквивалентной дозу леводопы, при этом частота приемов может остаться прежней, снижаться (не рекомендуется уменьшать частоту приемов ниже 3, так как при этом не обеспечивается стабильность концентрации леводопы в течение дня) или повышаться. В отдельных случаях при переключении на препарат Сталево для упрощения схемы приема допускается снижение или повышение дозы леводопы, но не более чем на 5–10 %. Например, если пациент принимает леводопу в составе стандартного препарата в дозе 125 мг (1/2 таблетки Накома) 4 раза в день (500 мг леводопы в сутки), то его в зависимости от конкретной клинической ситуации можно перевести на один из следующих режимов:

1) Сталево 150, 1 таблетка 2 раза в день, + Сталево 100, 1 таблетка 2 раза в день (у пациента

с выраженными колебаниями эффекта леводопы в течение дня более высокая доза может быть назначена в то время, когда флуктуации бывают особенно выраженными);

2) Сталево 150, 1 таблетка 3 раза в день (у работающего пациента с умеренными флуктуациями, которому трудно принимать препарат более 3 раз в день),

В последующем схема может быть скорректирована с учетом получаемого эффекта как за счет варьирования разовой дозы, так и частоты приема. Комбинация препарата леводопы с замедленным высвобождением и Сталево позволяет обеспечить дофаминергическую стимуляцию в течение ночного времени и нормализовать сон. Если суточная доза леводопы превышает 600 мг, то ее дозу скорее всего придется снижать. В подобных случаях иногда, можно заранее, в момент переключения рекомендуется снизить дозу леводопы, но первоначально не более чем на 5–10 %.

Последующее титрование дозы при необходимости можно проводить, варьируя как разовую дозу Сталево или другого препарата леводопы, так и интервалы между приемами. Если препарат Сталево получает пациент с дискинезией, то рекомендуется в момент переключения снизить дозу леводопы, но не более чем на 5–10 %, а после переключения в зависимости от получаемого эффекта титровать дозу до уровня, обеспечивающего максимальный лечебный эффект при минимальном уровне дискинезий (следует учитывать, что легкие дискинезии могут не нарушать жизнедеятельность пациента и при его согласии могут рассматриваться как «приемлемая» цена за улучшение его мобильности и повышение предсказуемости эффекта леводопы).

Литература

1. Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Юрьев А.С., Сура М.В. Клинико-экономический анализ. – М.: Ньюдиамед, 2004. – 404 с.
2. Докадина Л.В. Паркинсонизм: клинико-эпидемиологические аспекты и состояние амбулаторной помощи на региональном уровне: дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2004. – 130 с.
3. Левин О.С. Развитие моторных флуктуаций у больных с различными стадиями болезни Паркинсона // Атмосфера. Нервные болезни. – 2005. – № 1. – С. 10–16.
4. Левин О.С. Энтакапон в лечении болезни Паркинсона // Лечение нервных болезней. – 2005. – № 3. – С. 8–11.
5. Левин О.С., Докадина Л.В. Эпидемиология паркинсонизма и болезни Паркинсона. // Неврологический журнал. – 2005. – № 5. – С. 16–21.
6. Левин О.С., Смоленцева И.Г., Федорова Н.В. и соавт. Клинико-фармакоэкономическое исследование сталево у больных болезнью Паркинсона с моторными флуктуациями // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. – 2008. – № 7. – С. 27–34.
7. Левин О.С., Иванов А.К., Шиндряева Н.Н. Коррекция немоторных флуктуаций у пациентов с болезнью

- нию Паркинсона с помощью комбинированного препарата сталево // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. – 2011. – № 1. – С. 121–125.
8. Протокол ведения больных. Болезнь Паркинсона // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2005. – № 3. – С. 74–166.
 9. Шток В.Н., Иванова-Смоленская И.А., Левин О.С. и др. Экстрапирамидные расстройства. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 606 с.
 10. Яхно Н.Н. Современные подходы к лекарственному лечению болезни Паркинсона // Клиническая фармакология и терапия. – 1994. – № 3–4. – С. 92–97.
 11. Erola T., Karinen P., Heikkinen E., et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation improves health-related quality of life in parkinsonian patients // *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2005, V. 11, P. 89–94.
 12. Brooks D.J. Safety and tolerability of COMT inhibitors // *Neurology*, 2004, V. 62 (S. 1), S.39–S.46.
 13. Chapuis S., Ouchchane L., Metz O., et al. Impact of the motor complications of Parkinson's disease on the quality of life // *Mov. Disord.*, 2005, V. 20, P. 224–230.
 14. Charles P.D., Padaliya B.B., Newman W.J., et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus reduces antiparkinsonian medication costs // *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2004, V. 10, P. 475–479.
 15. Chrischilles E.A., Rubenstein L.M., Voelker M.D., et al. The health burdens of Parkinson's disease // *Mov. Disord.*, 1998, V. 13, P. 406–413.
 16. Dodel R.C., Eggert K.M., Singer M.S., et al. Costs of drug treatment in Parkinson's disease // *Mov. Disord.*, 1998, V. 13, P. 249–254.
 17. Dodel R.C., Singer M., Kohne-Volland R., et al. The economic impact of Parkinson's disease: an estimation based on a 3-month prospective analysis // *Pharmacoeconomics*, 1998, V. 14, P. 299–312.
 18. Dowding C.H., Shenton C.L., Salek S.S. A Review of the Health-Related Quality of Life and Economic Impact of Parkinson's Disease // *Drugs & Aging*, 2006, V. 23, P. 693–721.
 19. Fahn S., Elton R. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S., Marsden C., Goldstein M., Calne D., editors // *Recent developments in Parkinson's disease*. Florham Park (NJ): Macmillan Healthcare Information, 1987, P. 153–163.
 20. Findley L., Aujla M., Bain P.G., et al. Direct economic impact of Parkinson's disease: a research survey in the United Kingdom // *Mov. Disord.*, 2003, V. 18, P. 1139–1145.
 21. Findley L., Eichhorn T., Janca A., et al. Factors impacting on quality of life in Parkinson's disease: results from an international survey // *Mov. Disord.*, 2002, V. 17, P. 60–67.
 22. Findley L.J., Lees A., Apajasalo M., et al. Cost-effectiveness of levodopa/carbidopa/entacapone (Stalevo) compared to standard care in UK Parkinson's disease patients with wearing-off // *Curr. Med. Res. Opin.*, 2005, V. 21, P. 1005–1014.
 23. Glzman J.M., Bicheva K.G., Fedorova N.V. Scale of Quality of Life of Caregivers (SQLC) // *J. Neurol*, 1998, V. 245, S. 39–41.
 24. Hoehn M.M., Yahr M.D. Parkinsonism: onset, progression, and mortality // *Neurology*, 1967, V. 17, P. 427–442.
 25. Jenkinson C., Fitzpatrick R., Peto V., et al. The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score // *Age Ageing*, 1997, V. 26, P. 353–357.
 26. Keranen T., Kaakkola S., Sotaniemi K., et al. Economic burden and quality of life impairment increase with severity of PD // *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2003, V. 9, P. 163–168.
 27. Kieburz K., Hubble J. Benefits of COMT inhibitors in levodopa-treated parkinsonian patients: results of clinical trials // *Neurology*, 2000, V. 55 (Suppl. 4), S42–45.
 28. Larsen J.P., Worm-Petersen J., Siden A. et al. The tolerability and efficacy of entacapone over 3 years in patient with Parkinson's disease // *Eur. J.Neurol.*, 2003, V. 10, P. 137–146.
 29. Le Pen C., Wait S., Moutard-Martin F., et al. Cost of illness and disease severity in a cohort of French patients with Parkinson's disease // *Pharmacoeconomics*, 1999, V. 16, P. 59–69.
 30. Lezcano E., Gomez-Esteban J.C., Zarranz J.J., et al. Improvement in quality of life in patients with advanced Parkinson's disease following bilateral deep-brain stimulation in subthalamic nucleus // *Eur. J. Neurol.*, 2004, V. 11, P. 451–454.
 31. Marinus J., Ramaker C., van Hilten J.J., et al. Health related quality of life in Parkinson's disease: a systematic review of disease specific instruments // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2002, V. 72, P. 241–248.
 32. Marras C., Lang A., Krahn M., et al. Quality of life in early Parkinson's disease: impact of dyskinesias and motor fluctuations // *Mov. Disord.*, 2004, V. 19, P. 22–28.
 33. McRae C., Sherry P., Roper K. Stress and family functioning among caregivers of persons with Parkinson's disease // *Parkinsonism Relat. Disord.*, 1999, V. 5, P. 69–75.
 34. Nissinen H., Kuoppamaki M., Leinonen M. Early initiation of entacapone leads to superior 5-year efficacy compared to delayed initiation in Parkinson disease patients receiving traditional levodopa/DDCI therapy // *World Parkinson Congress 2006*, Washington, P. 197.
 35. Olanow C.W., Kieburz R., Rascol O. et al. Factors predictive of the development of Levodopa-Induced dyskinesia and wearing-off in Parkinson's Disease // *Mov. Disord.*, 2013: DOI 10.1002/mds25364.
 36. Olanow C.W., Shapira A.H.V., Rascol O. Continuous dopamine stimulation in early Parkinson's disease // *Trends Neurosci*, 2000, V. 23, S. 117–126.
 37. Palmer C.S., Nuijten M.J.C., Schmier J.K., et al. Cost effectiveness of treatment of Parkinson's disease with entacapone in the United States // *Pharmacoeconomics*, 2002, V. 20, P. 614–628.
 38. Palmer C.S., Schmier J., Snyder E., et al. Patient preferences and utilities for off-time outcomes in the treatment of Parkinson's disease // *Qual. Life Res.*, 2000, V. 9, P. 819–827.
 39. Parkinson Study Group. Entacapone improves motor fluctuations in levodopa-treated Parkinson's disease patients // *Ann Neurol.*, 1997, V. 42, P. 747–755.
 40. Rajput A.H., Rajput A., Rajput M. Epidemiology of parkinsonism // In: *Handbook of Parkinson's disease*. R. Pahwa, K.E. Lyons, W.C. Koller (eds). Marcel Dekker, 2003, P. 17–42
 41. Reese J.P., Dams J., Winter Y., Balzer-Geldsetzer M., Oertel W.H., Dodel R. Pharmacoeconomic considerations of treating patients with advanced

- Parkinson's disease // Expert Opin. Pharmacother., 2012, 13 (7), 939–958
42. Rinne U.K., Larsen J.P., Siden A., et al. Entacapone enhances the response to levodopa in parkinsonian patients with motor fluctuations // Neurology, 1998, V. 51, P. 1309–1314.
 43. Rubenstein L.M., Chrischilles E.A., Voelker M.D. The impact of Parkinson's disease on health status, health expenditures, and productivity. Estimates from the National Medical Expenditure survey // Pharmacoeconomics, 1997, V. 12, P. 486–498.
 44. Samii A., Nutt J.G., Ransom B.R. Parkinson's disease // Lancet, 2004, V. 363, P. 1783–1793.
 45. Scheife R.T., Schumock G.T., Burstein A., et al. Impact of Parkinson's disease and its pharmacologic treatment on quality of life and economic outcomes // Am. J. Health Syst. Pharm., 2000, V. 57, P. 953–961.
 46. Schrag A., Jahanshahi M., Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 2000, V. 69, P. 308–312.
 47. Schrag A., Selai C., Jahanshahi M., et al. The EQ-5D: a generic quality of life measure: is a useful instrument to measure quality of life in patients with Parkinson's disease // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 2000, V. 69, P. 67–73.
 48. Stocchi F., Rascol O., Kieburtz K., Poewe W., et al. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease. The STRIDE-PD study // Ann Neurol, 2010, 68, 18–27.
 49. Tomlinson C.L., Stowe R., Patel S., et al. Systematic Review of Levodopa Dose Equivalency Reporting in Parkinson's Disease // Movement Disorders, 2010, V. 25, P. 2649–2685.
 50. Uitti R.J., Ahlskog J.E., Maraganore D.M., et al. Levodopa therapy and survival in idiopathic Parkinson's disease: Olmstead County project // Neurology, 1993, V. 43, P. 1918–1926.
 51. Whetten-Goldstein K., Sloan F., Kulas E., et al. The burden of Parkinson's disease on society, family, and the individual // J. Am. Geriatr. Soc., 1997, V. 45, P. 844–849.
 52. Winter Y., von Campenhausen S., Popov G., Reese J.P. et al. Costs of Illness in a Russian Cohort of Patients with Parkinson's Disease // Pharmacoeconomics, 2009, 27 (7), 571–584.

Efficiency in the treatment of patients Stalevo Parkinson's disease with motor fluctuations (Clinical and pharmacoeconomic analysis)

O.S. Levin, E.E. Vasenina, O.A. Gankin

*Department of Neurology RMAPO
Center of extrapyramidal diseases*

An pharmacoeconomic analysis of the costs and utility, which showed that the use of Stalevo in patients with motor fluctuations in Parkinson's disease can be attributed to cost-effective methods of treatment, provided that they use in the long term. It is shown that the combination of levodopa with entacapone COMT inhibitor (consisting of the drug Stalevo) leads to a significant reduction in motor defect, increasing the period of "on" time, decrease the duration and severity of "off" period, an increase in activities of daily living and quality of life of patients than standard therapy with the introduction of an additional dose of the two-component drug levodopa.

Keywords: Parkinson's disease, motor defect, levodopa, antiparkinsonian therapy, quality of life.