



Munich Personal RePEc Archive

Cost-effectiveness of preclinical Parkinsonism diagnosis: a Markov model

Vartanov, Sergey and Bogatova, Irina and Denisova, Irina
and Kucheryanu, Valerian and Tourdyeva, Natalia and
Chubarova, Tatyana and Shakleina, Marina and Polterovich,
Victor

Moscow School of Economics, Lomonosov Moscow State University,
Central Economics and Mathematics Institute, Russian Academy of
Sciences, Institute of Economics, Russian Academy of Sciences,
Institute of General Pathology and Pathophysiology, Russian
Academy of Medical Sciences

September 2020

Online at <https://mpra.ub.uni-muenchen.de/103218/>
MPRA Paper No. 103218, posted 30 Sep 2020 08:53 UTC

Экономическая эффективность доклинической диагностики болезни Паркинсона: марковская модель¹

ВАРТАНОВ СЕРГЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ (МШЭ МГУ)
БОГАТОВА ИРИНА ЭДУАРДОВНА (МШЭ МГУ)
ДЕНИСОВА ИРИНА АНАТОЛЬЕВНА (МГУ)
КУЧЕРЯНУ ВАЛЕРИАН ГРИГОРЬЕВИЧ (НИИОПП)
ТУРДЫЕВА НАТАЛЬЯ АЛЕКСАНДРОВНА (ЦБ РФ)
ЧУБАРОВА ТАТЬЯНА ВЛАДИМИРОВНА (ИЭ РАН)
ШАКЛЕИНА МАРИНА ВЛАДИСЛАВОВНА (МШЭ МГУ)
акад. ПОЛТЕРОВИЧ ВИКТОР МЕЕРОВИЧ (ЦЭМИ РАН, МШЭ МГУ)

Аннотация. Настоящая работа посвящена фармакоэкономическому анализу результатов внедрения ранней (доклинической) диагностики болезни Паркинсона в России. На основе совокупности социально-экономических детерминант и панели биомаркеров крови может оказаться возможным выделение среди всей популяции «группы риска» - людей, с наибольшей вероятностью склонных к возникновению паркинсонизма либо уже больных им на доклинической стадии. Вкупе с традиционно используемым в фармакоэкономике хронических и продолжительных заболеваний подходом, основанным на представлении динамики развития болезни с помощью марковских цепей – дискретных случайных процессов без памяти – это делает возможным анализ экономических эффектов от раннего выявления заболевших и проведения профилактической доклинической терапии. В работе исследована марковская модель болезни Паркинсона, состоящая из восьми состояний – пять состояний, соответствующих стадиям НУ1-НУ5, два доклинических состояния («группа риска», «продромальное состояние»). Используя в качестве исходных данных для модели вероятности перехода между состояниями и оценки качества жизни, скорректированные с учетом здоровья (HRQoL), опубликованные в ряде работ аффилированных с корпорацией AbbVie исследователей, и рассчитав затраты на терапию на основе открытых данных о стоимости лекарств и процедур на российском рынке (eapteka, apteka.ru, piluli.ru, сайт Минздрава РФ), в работе показано, что за счет внедрения доклинической диагностики и проведения профилактического лечения на доклинических стадиях выявленным пациентам возможно значительно увеличить среднее время дожития (в годах, скорректированных по качеству жизни) по сравнению со стандартной терапией, а средние затраты на одного пациента до конца жизни – значительно снизить.

Ключевые слова: цепь Маркова с дискретным временем, марковская модель, болезнь Паркинсона, фармакоэкономика.

Cost-effectiveness of preclinical Parkinsonism diagnosis: a Markov model

Abstract. This article contains a pharmacoeconomic analysis of early (preclinical) diagnosis of Parkinson's disease in Russia. Previous works show that using a combination of socio-economic determinants and a panel of blood biomarkers one may distinguish a Parkinsonism-related "risk group" among the entire population. This group consists of people who are most vulnerable to parkinsonism or are already ill, but at the preclinical stage. Together with the approach traditionally used in the pharmacoeconomics of chronic and long-term diseases, based on the representation of the dynamics of the development of the disease using Markov chains - discrete random processes without memory - this makes it possible to analyze the economic effects of early detection of cases and conducting preventive preclinical therapy. The work investigates the Markov model of Parkinson's disease, consisting of nine states - five states corresponding to the stages NU1-NU5, two preclinical states ("risk group", "prodromal state"). We use as the initial

¹ Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-00-00764 «КОМФИ».

data for the model the probability of transition between states and health-adjusted quality of life (HRQoL) estimates, published in a number of works of researchers affiliated with AbbVie Corporation, and calculate the cost of therapy based on open data on the cost of drugs and procedures in Russian market. Moreover, we show that due to the introduction of preclinical diagnostics and preventive treatment at preclinical stages, identified patients can significantly increase the average survival time (in quality-adjusted life-years) compared to standard therapy, and the average cost per patient until the end of life can be significantly reduced.

Введение.

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. Она является вторым по распространенности нейродегенеративным расстройством (после болезни Альцгеймера) и встречается в основном у лиц старше 60 лет. Этиология болезни до сих пор остается неизвестной, и современные методы лечения не могут остановить прогрессирование заболевания, лишь в определенной степени замедлить. При этом ускоренный процесс гибели нейронов, являющийся основной причиной возникновения болезни Паркинсона, начинается задолго до появления характерных клинических симптомов. Первые подобные проявления паркинсонизма появляются после гибели большинства нейронов и истощения компенсаторных резервов мозга, но лишь на этом этапе развития заболевания становится возможным поставить диагноз и начать лечение, что и объясняет его крайне низкую эффективность. В настоящее время широко разрабатывается комплексная доклиническая диагностика, основанная на идентификации относительно специфических клинических предвестников и периферических биомаркеров (Угрюмов, 2015).

В медицине, в частности, при фармакоэкономическом анализе различных стратегий борьбы с протяженными во времени и хроническими заболеваниями широко применяются марковские модели (Sonnenberg, Beck, 1993; Куликов и др., 2011). Так, работы (Palmer et al., 2004; Дедов и др., 2010) использовали марковское моделирование для анализа различных подходов к лечению сахарного диабета. Марковские модели для описания динамики состояния пациентов с паркинсонизмом были впервые применены в работе Дейви (Davey et al., 2001), а дальнейшее развитие данный подход получил в работах Лоуин, Чаудхури и соавторов (Lowin et al., 2013; Lowin et al., 2017). Согласно такому подходу, изучаемыми объектами являются пациенты с паркинсонизмом. Состояние пациента описывается двумя параметрами – стадией болезни по Хён-Яру (пятиступенчатая шкала) и долей времени в OFF-состоянии (также разбита на пять ступеней с шагом в 25%). Подобная градация тяжести заболевания дает 25 состояний, кроме них, вводится еще одно состояние (терминальное) – смерть. Вероятности перехода между состояниями определяются в зависимости от типа предоставляемого лечения, при этом в качестве эмпирической основы для их оценки используется база данных лонгитюдного исследования AbbVie – одной из крупнейших мировых фармацевтических компаний. Вероятности перехода для естественного течения болезни, для стандартной терапии и для экспериментального использования препарата Дуодоба (интестинальный гель с комбинацией леводоба/карбидоба). При этом на ранних стадиях болезни при наличии лечения вероятности перехода в состояния, соответствующие менее тяжелым стадиям болезни, ненулевые, в то время как в остальных состояниях (поздние стадии болезни при любом типе лечения, а также все состояния пациентов без лечения) вероятность улучшения предполагается нулевой. Каждый цикл марковской модели соответствует полугоду развития заболевания.

В качестве критерия эффективности лечения в марковских моделях используются затраты на одного пациента на один год жизни с поправкой на ее качество (QALY), другим

критерием являются дисконтированные затраты на пациента на фиксированном временном горизонте (как правило, 20 лет), то есть произведение ожидаемого количества QALY для данного пациента на его затраты на один такой год. Оценка стоимости каждого вида терапии может быть получена из лонгитюдных исследований, а также из анализа фармакологического рынка в стране, где проводится исследование.

Успешность подобного подхода к анализу эффективности различных типов терапии паркинсонизма подтверждается результатами работы Дейви, а также Лоуин и соавторов. Так, согласно Лоуин, Дуодоба-терапия значительно выгоднее предлагаемой стандартом лечения (SoC, Standard of Care): в пересчете на один QALY для одного пациента в Ирландии она позволяет экономить порядка 26 тысяч евро, а среднюю ожидаемую продолжительность жизни увеличивает с 3,5 до 4,4 QALY.

К настоящему времени известно лишь одно исследование, в котором использована марковская модель для оценки эффективности лечения БП в российских условиях, включающая три состояния (Рудакова, Левин, 2017).

В рамках настоящего исследования предполагается дополнить базовую модель новыми состояниями, соответствующими различным результатам ранней диагностики болезни Паркинсона (и определить для них вероятности перехода в состояния, соответствующие различным активным стадиям заболевания), оценить затраты на различные стратегии лечения с учетом цен на российском фармакологическом рынке. В конечном счете, применение марковского моделирования развития заболевания позволяет оценить как совокупные затраты на диагностику и лечение пациентов для различных групп риска, так и показатели ожидаемой продолжительности трудоспособной жизни как при ранней (доклинической) диагностике болезни Паркинсона, так и на любой стадии уже диагностированного заболевания.

К сожалению, все применяющиеся в литературе по фармаэкономике болезни Паркинсона марковские модели развития обладают общим недостатком – в них моделирование начинается с клинических стадий заболевания. Проведенное ранее выделение социально-экономических детерминант возникновения паркинсонизма (Шаклеина и др, 2020) и панели биомаркеров крови (Ким, Угрюмов, 2015) позволяет сформировать «группу риска», для которой вероятность его возникновения окажется повышенной. Нахождение пациента в данной группе риска можно рассматривать как особое, предварительное состояние в марковской модели течения заболевания. Подобное усовершенствование позволило значительно повысить точность моделирования и учесть экономические эффекты не только от лечения, но и от профилактических мероприятий. Именно оно в конечном счете дало возможность для построения марковской модели течения Паркинсонизма принципиально нового типа, отличного от рассмотренных в предшествующей литературе и включающего в себя особое состояние – «продромальную стадию заболевания». Исследованию такой модели и ее адаптации к российским данным о течении паркинсонизма и стандартным для российской практики методам лечения, равно как и к предлагаемому инновационному способу терапии, основанному на профилактических нейропротекторных мероприятиях на продромальной стадии, посвящена настоящая работа.

Марковская цепь как модель развития заболевания: методология применения.

Концепция использования марковского моделирования при решении задач фармакоэкономики основана на представлении развития заболевания у типичного пациента марковской цепью. Марковской цепью называется последовательность случайных событий с конечным или счётным числом исходов, характеризующаяся тем свойством, что при фиксированном настоящем будущее независимо от прошлого. Марковские цепи традиционно используются для моделирования динамики поведения объектов, которые в каждый момент наблюдения могут находиться в одном из конечного числа различных

состояний. Например, широко распространено использование такого рода моделей для анализа динамики мнений в социальных сетях (Губанов и др., 2009). Вероятности перехода из одного состояния в другое заданы, как и начальное состояние объекта. При этом основное свойство модели, следующее из определения марковской цепи, состоит в том, что для любой пары состояний (i, j) вероятность перехода из i в j не зависит от предшествующей траектории процесса, по которой объект перешел в состояние i . Иными словами, изучаемый объект в каждый момент времени находится в одном состоянии, а переход из него в другое носит вероятностный характер и зависит только от текущего состояния.

Формально марковская цепь представляет собой математическую модель случайного процесса с дискретным временем, который строится из состояний и вероятностей перехода из одного состояния в другое в течение заданного временного интервала, и определяет особенности течения и исходов заболевания, используя клинические данные пациента.

Подобные модели особенно эффективны, когда результаты лечения зависят от времени, момента и состояния начала лечения, поэтому данный тип модели широко применяется при исследовании хронических заболеваний.

Основными характеристиками для модели Маркова являются: возможные состояния пациента; вероятности перехода от одного состояния к другому; фиксированный период (цикл модели), в течение которого предполагается неизменность состояния пациента, а по окончании происходит переход в другое состояние в соответствии с заданной вероятностью перехода.

Для средних значений любых оцениваемых параметров модели используется Фундаментальная матрица N , она задает средние времена, которые марковский процесс проводит в непоглощающих состояниях. Если обозначить Q матрицу переходов за исключением терминального состояния, то $N = \sum_{k=1}^{\infty} Q^k = (1 - Q)^{-1}$. Среднее время жизни пациента, находящегося в состоянии i , определяется как умноженное на длительность цикла модели ожидаемое количество переходов из него в поглощающее состояние, соответствующее летальному исходу. Это количество находится из фундаментальной матрицы как $t_i = \sum_{j=1}^n n_{ij}$, где n_{ij} - элемент фундаментальной матрицы в i -й строке и j -м столбце. Если состоянию k поставить в соответствие показатель u_k (Health utility index, средние затраты на лечение в течение одного цикла и пр.), то по похожей формуле можно определить математическое ожидание суммарного значения данных показателей за все время жизни пациента.

Средняя продолжительность жизни с учетом ее качества (QALY) после появления первых признаков болезни рассчитывается с помощью марковской модели следующим образом:

$$LifeExp = \sum_{k=1}^n h_k \cdot n_{1k},$$

где h_k - показатель Health utility index для состояния k .

Средние затраты на одного пациента в течение всей оставшейся жизни:

$$C = \sum_{k=1}^n c_k \cdot n_{1k},$$

где c_k - затраты на пациента в течение одного цикла в состоянии k при выбранном типе терапии.

Традиционно состояния марковской цепи представляют стадии течения заболевания. Вероятности перехода между состояниями для пациентов задаются в зависимости от типа предоставляемого лечения. Рассматриваются вероятности перехода для нескольких сценариев проведения терапии. На ранних стадиях болезни вероятности перехода в состояния, соответствующие менее тяжелым стадиям болезни, при наличии лечения ненулевые, в то время как в остальных состояниях (поздние стадии болезни при любом типе лечения, а также состояния пациентов без лечения) вероятность улучшения предполагается нулевой. Каждый цикл марковской модели соответствует фиксированному периоду

времени, в течение которого заболевания предполагается находящимся на одной стадии. Как правило, берется срок, равный году либо полугоду. В настоящей модели используется полугодовой срок длительности марковского цикла, что соответствует как западной (Lowin et al., 2017), так и российской (Рудакова, Левин, 2017) практикам марковского моделирования течения паркинсонизма.

Марковская модель паркинсонизма: структура множества состояний, фармакоэкономические данные и сценарии лечения

Предлагаемая марковская модель протекания болезни Паркинсона основана на российских данных о стоимости лечения и лекарств. В качестве состояний пациента рассматриваем стадии заболевания по Хён-Яру (Hoehn-Yahr, HУ), плюс два состояния: продромальное (субклиническое, соответствующее нулевой стадии в расширенной шкале Хён-Яра) и поглощающее состояние – летальный исход.

- 1) Стадия 1 (HУ1): акинезия, ригидность и тремор выявляются в конечностях с одной стороны (гемипаркинсонизм);
- 2) Стадия 2 (HУ2): симптоматика становится двусторонней;
- 3) Стадия 3 (HУ3): присоединяется поструральная неустойчивость, но сохраняется способность к самостоятельному передвижению;
- 4) Стадия 4 (HУ4): симптомы паркинсонизма резко ограничивают двигательную активность;
- 5) Стадия 5 (HУ5): в результате дальнейшего прогрессирования заболевания больной оказывается прикованным к постели.

Таким образом, модель включает в себя 9 состояний: «группа риска», «здоров», «доклиническая стадия», пять состояний, соответствующих стадиям 1-5 по шкале Хён-Яра и терминальное состояние (Рис.3). Длительность цикла соответствует 6 месяцам, что согласуется с традиционным подходом к построению марковских моделей развития паркинсонизма в российской (Рудакова, Левин, 2017) и мировой фармакоэкономической литературе (Johnson et al., 2013; Lowin et al., 2017)

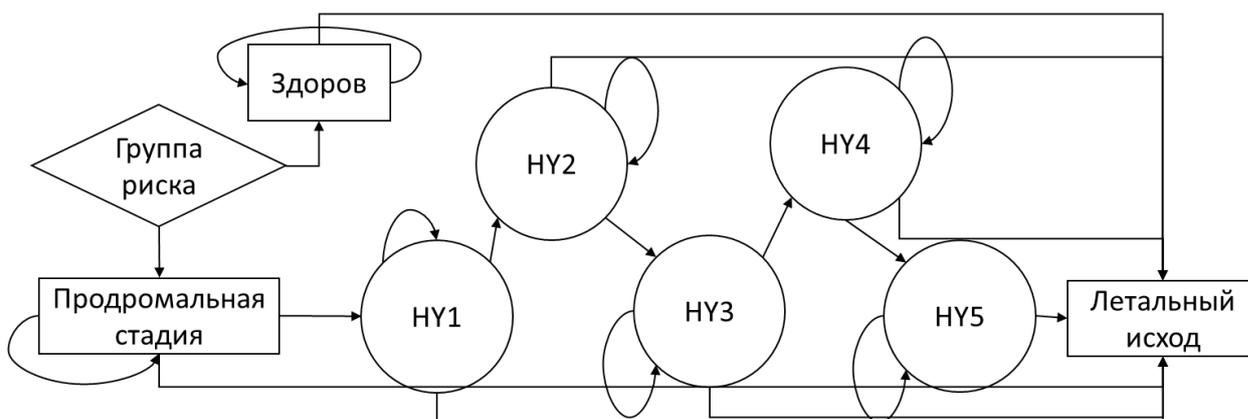


Рисунок 1. Схема переходов между состояниями в исследуемой марковской модели.

В качестве эмпирической основы для оценки вероятностей используется база данных лонгитюдного исследования AbbVie, широко применяемые в западной литературе, посвященной болезни Паркинсона. Так, вероятности перехода между состояниями (Таблица 2) заимствованы из Lowin et al. (2017) и Johnson et al. (2013), а показатели качества жизни и интенсивности перехода в летальное состояние на стандартных стадиях - из Siderowf et al. (2002). Под интенсивностью перехода понимается коэффициент, на который надо умножить вероятность смерти индивидов после достижения 40 лет. Вероятность летального исхода ненулевая на любой стадии заболевания, при этом в Johnson et al. (2013) дается следующая оценка относительной смертности по стадиям:

НУ1	НУ2	НУ3	НУ4	НУ5
1,18	1,18	1,18	2,37	3,34

Таблица 1. Показатели относительной смертности по стадиям развития паркинсонизма. Источник: Johnson et al. (2013).

Очевидно, средняя смертность на продромальной стадии такая же, как и у среднего пациента. Взяв в качестве грубой оценки общий показатель смертности из таблицы смертности на основе материалов Demoscope Weekly (официальное издание Института Демографии НИУ ВШЭ; http://www.demoscope.ru/weekly/ssp/rus_ltmenu.php) можно получить оценки для вероятности летального исхода в любом из состояний. Так, средняя вероятность летального исхода в течение полугода по всему населению РФ в возрасте 50 лет и старше от всех причин – 0,019 (или 1.9%). Именно это значение умножалось на показатель относительной смертности для получения вероятностей перехода в летальное (абсорбирующее) состояние из состояний НУ1-НУ5.

В качестве двух вариантов терапии рассматривались два подхода к лечению паркинсонизма. Первый подход соответствует стандартной схеме лечения. Оценки вероятностей перехода между состояниями, легшие в основу фундаментальной матрицы марковской модели, соответствующей данной траектории лечения, совпадают с оценкой вероятностей по Ловин (2017). Опишем эту схему лечения более подробно, оценки затрат на проведение ее на каждой стадии построены на основании данных о стоимости препаратов в онлайн-аптеках (см. **Таблица 2**; данные по состоянию на март 2019; аптеки: eapteka.ru, rigla.ru, piluli.ru).

Стадия	Препарат	Форма выпуска, упаковка	Стоимость	В расчете на один цикл (полгода)
НУ1	Мирапекс	30 таблеток по 1 мг	1052 Р	≈6 300 Р
	Мадопар	100 таблеток по 1,25 мг	708 Р	≈ 700 Р
	Нейропротекция (недофаминергическая)		≈80 Р/день	≈14 400 Р
	Итого			≈21 400 Р
НУ2	Комтан Энтакapon	60 таблеток по 200мг	≈7100 Р	≈21 000 Р
	препараты с этапа НУ1			≈ 7 000 Р
	Итого			≈28 000 Р
НУ3	Сталево	30 таблеток разных дозировок	≈3000 Р	≈54 000 Р
	Безак (бипериден)	50 таблеток по 2 мг	107 Р	≈1200 Р
	препараты с этапа НУ2			≈28 000 Р
	Итого			≈83 000 Р
НУ4	З/п сиделки либо пансионат	ежемесячно	≈ 50 000 Р	≈ 300 000 Р
	препараты с этапа НУ3			≈ 83 000 Р
	Итого			≈ 380 000 Р
НУ5	Индивидуальный характер лечения	экспертная оценка авторов		≈400 000 Р
	DBS-операция	1 раз в 10 лет	≈ 1 млн. Р	≈50 000 Р

Разрушение пораженных клеток мозга	1 раз в цикл	≈370 000 Р	≈370 000 Р
Итого			≈800 000 Р

Таблица 2. Оценочная стоимость прямых затрат на лечение на различных стадиях болезни Паркинсона. Источник: собственные расчеты авторов, онлайн-аптеки eapteka.ru, rigla.ru, piluli.ru.

Схема лечения, обозначенная как «стандартная», характеризуется следующей терапией. На стадиях НУ1-НУ2 до начала применения леводопасодержащих препаратов надо использовать нейропротекторную (дофаминовую) терапию:

- Ингибиторы МАО-В: (юмекс, азилект);
- Агонисты дофамина (ДА): эрголиновые (бромокриптин, каберголин) и неэрголиновые: прамипексол (мирапекс), пирибедил (проноран), ропинирол, апоморфин, ротиготин
- Нейропротекция (недофаминергическая): Антиоксиданты, Витамин Е, Витамин С и др.

На начальных стадиях болезни Паркинсона (стадия НУ1) используются препараты-агонисты дофаминовых рецепторов (мирапекс) по 0,25 мг и 1,0 мг/день или мирапекс пролонгированного действия (0,375 мг, 0,75 мг или 1,5 мг/день), а также леводопасодержащие препараты (мадопар, синемет), в том числе пролонгированного действия. На стадии НУ2 добавляются и другие антипаркинсонические препараты: Ингибиторы МАО-В (Селегилин (10 мг), Разагилин (1 мг)), ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) Толкапон (3 раза в день, 20-100 мг) и Энтакапон (до 10 раз в день, 200 мг), Амантадин (100 мг). Препарат Энтакапон продается в составе «Комтан Энтакапон» (табл. 200мг №60) в упаковке из 60 таблеток за 7150 Р. Это соответствует 2 месяцам лечения, следовательно, затраты на один цикл составляют примерно 21 тыс. Р.

На стадии НУ3 добавляются антихолинергические препараты (особенно при наличии тремора): Бипериден (Акинетон) (2-3 раза в день, 1-2 мг) и тригексифенидил (Циклодол, 2-3 раза в день, 1-2 мг). Если возникают побочные эффекты в виде моторных флуктуаций, то применяют препарат Сталево – комбинированный препарат леводопы, карбидопы и энтакапон (3 раза в день, 50 мг или 4 раза в день, 100 мг). Сталево выпускается в трех дозировках (150мг+37,5мг+200мг, 100мг+25мг+200мг и 50мг+12,5мг+200мг), все фасуются в упаковки по 30 таблеток, стоимость ≈3000 Р. На один цикл необходимо примерно 18 упаковок, что приводит к примерным затратам около 54 000 Р только на Сталево. Препарат биперидена, Акинетон, в Россию временно не поставляется, ближайший аналог – Безак. Стоимость - 107 Р за упаковку из 50 таблеток по 2 мг действующего вещества. На один цикл необходимо примерно 11 упаковок (≈1200 Р в цикл). Циклодол выпускается в форме таблеток, в стандартной упаковке 50 таблеток с 2мг действующего вещества, ее средняя цена составляет 25 Р. На один цикл необходимо примерно 11 упаковок, что дает оценку в ≈300 Р за цикл.

На стадии НУ4 используются все перечисленные препараты в разных комбинациях и в различных дозах, чаще всего дозу препаратов увеличивают. На этой стадии часто возникают побочные эффекты и новые неврологические расстройства. В этих случаях добавляют новые лекарственные препараты, предназначенные для лечения подобных расстройств. Согласно собственной оценке авторов статьи, затраты на лекарственные препараты на этом этапе примерно равны затратам на предыдущем. Однако к ним необходимо добавить затраты на уход, осуществляемый профессиональной сиделкой либо в специализированном пансионате. Исходя из оценки месячной зарплаты профессиональной сиделки в 40-60 тысяч рублей (данные hh.ru, 2019 год), к оценке затрат для стадии НУ3 необходимо прибавить 300 тысяч рублей за цикл (6 месяцев по 50 тысяч).

На стадиях НУ4 и НУ5, если паркинсонические симптомы (особенно тремор) не купируются никакими препаратами, то назначают нейрохирургическое лечение (DBS).

Нейрохирургическое лечение заключается в установлении электродов толщиной 0,1 мм в одну из структур базальных ганглиев мозга: субталамическое ядро, бледный шар или таламус с последующей постоянной стимуляцией. Источник питания имплантируется под ключицей, позволяет подавлять патологическую импульсацию и хватает на 10 лет. В результате у больного исчезает тремор и он может себя сам обслужить. Стоимость DBS-операции оценивается примерно в 1 млн.рублей (2018 год), практиковавшийся ранее метод разрушения пораженных клеток мозга также остается актуальным, в том числе для Института мозга; стоимость вмешательства составляет около 370 тыс. руб². Хотя затраты на терапию каждого пациента носят существенно индивидуальный характер, в среднем оценим их в $\approx 400-500$ т.р. за цикл.

На основе приведенных ранее оценок интенсивностей переходов между состояниями и интенсивностей летального исхода, а также показателей качества жизни и рассчитанных затрат можно построить основную таблицу, характеризующую марковскую модель развития паркинсонизма при стандартном лечении. Это так называемая таблица «Стадии-характеристики» (Таблица 3).

Стадия	Вероятность перехода в следующую стадию	Интенсивность перехода в летальное состояние	Затраты на Марковский цикл	Показатель качества жизни
Продромальная	0,06 ³	1 ⁴	0 ³	1 ⁴
НУ1	0,12 ^{1 2}	1,18 ⁴	21 400Р ³	0,84 ⁴
НУ2	0,064 ^{1 2}	1,18 ⁴	28 000Р ³	0,81 ⁴
НУ3	0,092 ^{1 2}	1,18 ⁴	83 000Р ³	0,79 ⁴
НУ4	0,146 ^{1 2}	2,37 ⁴	380 000Р ³	0,65 ⁴
НУ5	0,225 ^{1 2}	3,38 ⁴	800 000Р ³	0,45 ⁴

Таблица 3. Таблица «Стадии-характеристики»: стандартное лечение. Источники данных: ¹ Lowin et al., 2017; ² Johnson et al., 2013; ³ Собственные расчеты авторов; ⁴ Siderowf et al., 2002

Траектории развития болезни, соответствующие стандартному лечению и отсутствию лечения (естественному течению заболевания), сопоставлялись с продромальной профилактической терапией. Общая схема лечения, начиная с состояния НУ1, совпадает со схемой стандартного подхода. Различия в этих двух схемах затрагивают продромальную стадию. В стандартном лечении на этой стадии не предусматривается никаких мероприятий и, следовательно, ей приписываются нулевые расходы. В этом случае предполагается, что с вероятностью 80% будет переход в НУ1 в течение 10-15 лет, что соответствует вероятности примерно в 6% на один цикл марковской модели. **Таблица 4** представляет собой таблицу «Стадии-характеристики» для этого типа лечения.

² Источник: Портал «Медвестник», <https://medvestnik.ru/content/news/V-Rossii-vpervye-primenyat-ultrazvuk-dlya-borby-s-boleznju-Parkinsona.html>

Стадия	Вероятность перехода в следующую стадию	Интенсивность перехода в летальное состояние	Затраты на Марковский цикл	на	Показатель качества жизни
Продромальная	0,004 ³	1 ⁴	Единократно 000Р; далее 400Р/цикл ³	20 14	0,98 ³
НУ1	0,12 ^{1 2}	1,18 ⁴	21 400Р ³		0,84 ⁴
НУ2	0,064 ^{1 2}	1,18 ⁴	28 000Р ³		0,81 ⁴
НУ3	0,092 ^{1 2}	1,18 ⁴	83 000Р ³		0,79 ⁴
НУ4	0,146 ^{1 2}	2,37 ⁴	380 000Р ³		0,65 ⁴
НУ5	0,225 ^{1 2}	3,38 ⁴	800 000Р ³		0,45 ⁴

Таблица 4. Таблица «Стадии-характеристики»: доклиническая диагностика и профилактическая нейропротекция. Источники данных: ¹ Lowin et al., 2017; ² Johnson et al., 2013; ³ Собственные расчеты авторов; ⁴ Siderowf et al., 2002

При продромальной профилактической терапии перед началом первого цикла марковской модели проводится однократное обследование (≈ 20000 Р), после чего производится профилактическая нейропротекторная терапия. Стоимость затрат на нейропротекторную терапию на 1 человека в день составляет 80 руб. Подобная терапия рассчитана на пациентов в продромальной стадии. Затраты на один цикл, таким образом, равны ежедневным затратам, умноженным на 180, то есть 14 400 рублей. Если использовать нейропротекторы, то с вероятностью 80% в течение ближайших 30 лет не произойдет перехода в клиническую стадию, что в пересчете на один цикл марковской модели (полгода) дает вероятность перехода из продромального состояния в НУ1 $\approx 0.4\%$. Рисунок 2 демонстрирует сравнение прямых затрат на лечение паркинсонизма, приходящихся на один цикл марковской модели.

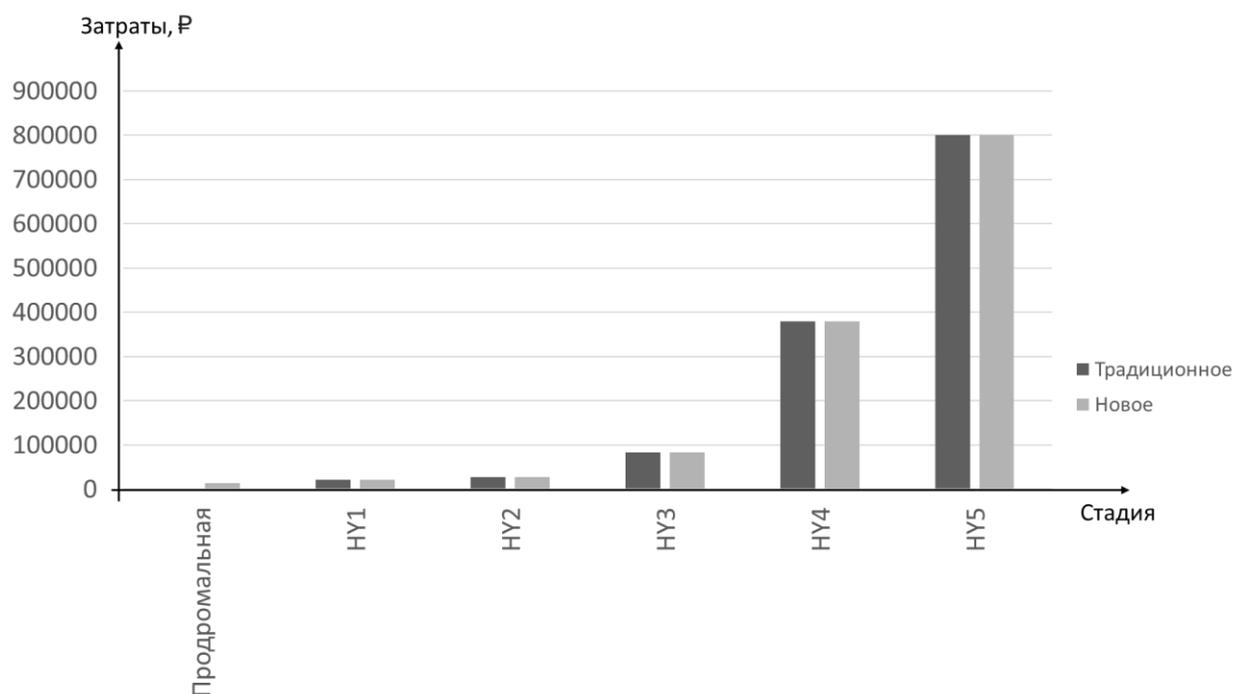


Рисунок 2. Прямые затраты на лечение паркинсонизма в различных состояниях марковской модели заболевания для традиционной и новой схем лечения.

Для продромальной стадии оценки HUI/HRQOL немного отличается в зависимости от типа лечения. Если на данной стадии нет лечения, то в качестве этого показателя можно взять единицу: болезнь пока что бессимптомна, и пациент не теряет ни в работоспособности, ни в качестве жизни. Если начинать лечение, то в качестве экспертной оценки предлагается взять 0,98, небольшое снижение вызвано необходимостью приема лекарств в принципе и, возможно, изменением рода деятельности в целях снижения риска возникновения болезни Паркинсона.

Имитационное моделирование: структура когорты

При учете динамики болезни оценка выигрыша оказывается существенно меньше полученной авторам по методу «затраты-полезность», но также весьма значительной (Денисова и др., 2020). Моделировалась когорта из 10000 человек на интервале в 30 лет от момента попадания в «группу риска». Результаты моделирования изображены в графическом виде. Согласно предварительным результатам расчетов имитационного моделирования когорты из 10000 человек модели средняя продолжительность жизни больных паркинсонизмом, скорректированная по качеству жизни (QALY), в результате доклинической диагностики увеличивается почти на полтора года - с 16.2 до 17.5 лет, а всех членов моделируемой когорты – почти на три года, с 14.9 лет до 17.7 лет.

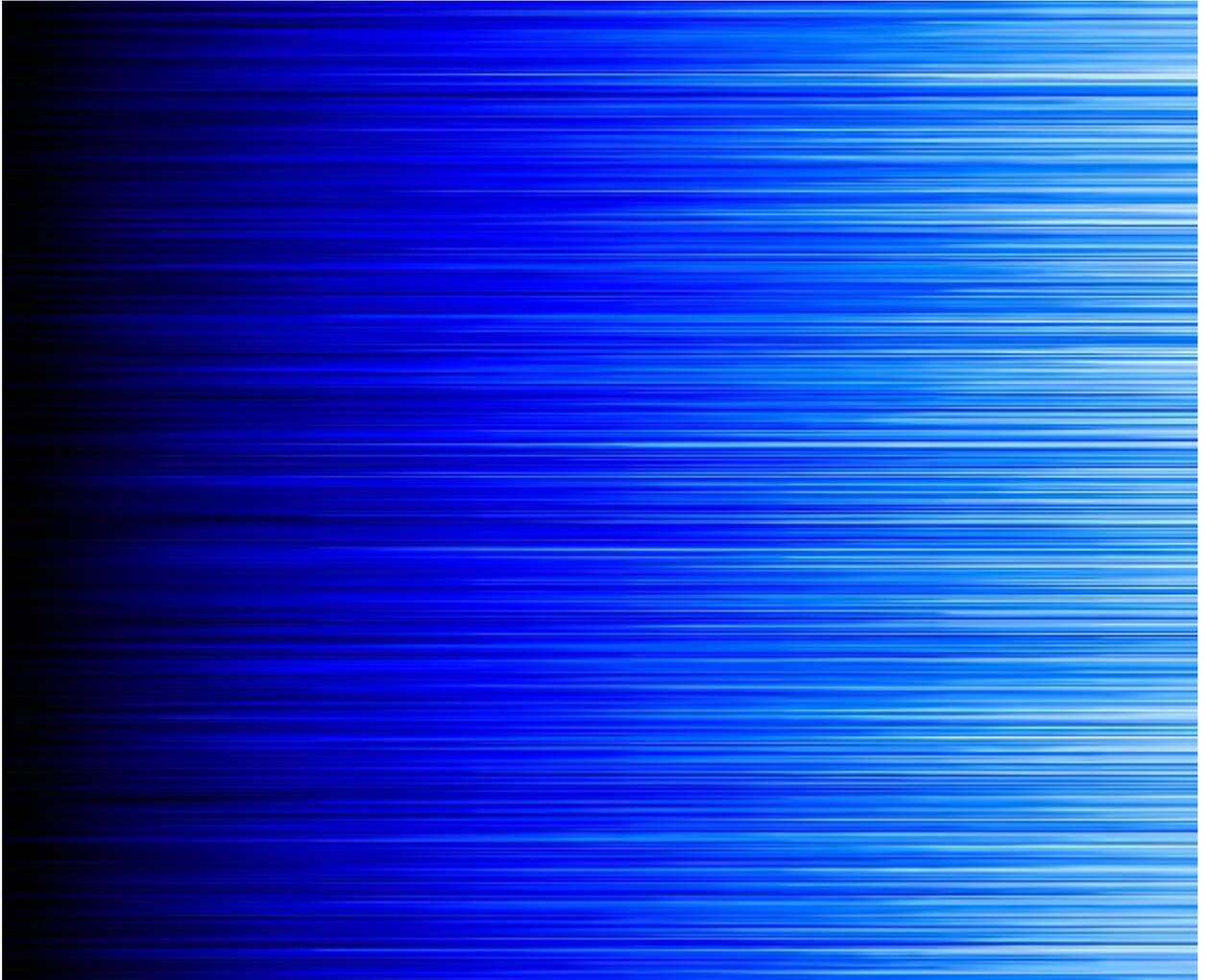


Рисунок 3. Результаты моделирования когорты из 10 000 пациентов для стандартного лечения. Каждая линия соответствует одному пациенту, горизонтальная ось – время (от 0 до 30 лет), цвет линии соответствует уровню качества жизни (1 – полностью здоров – черный цвет, 0 – скончался – белый цвет; глубина цвета показывает уровень качества жизни: чем темнее, тем выше).

Среднее время жизни, скорректированное по качеству жизни, для моделировавшейся когорты составило 14.9 лет, а среднее время жизни в натуральных годах – 17.15 лет. Средние расходы на пациента до конца его жизни составили 2.5 млн рублей, с учетом инфляции в 5% - 7.56 млн рублей.

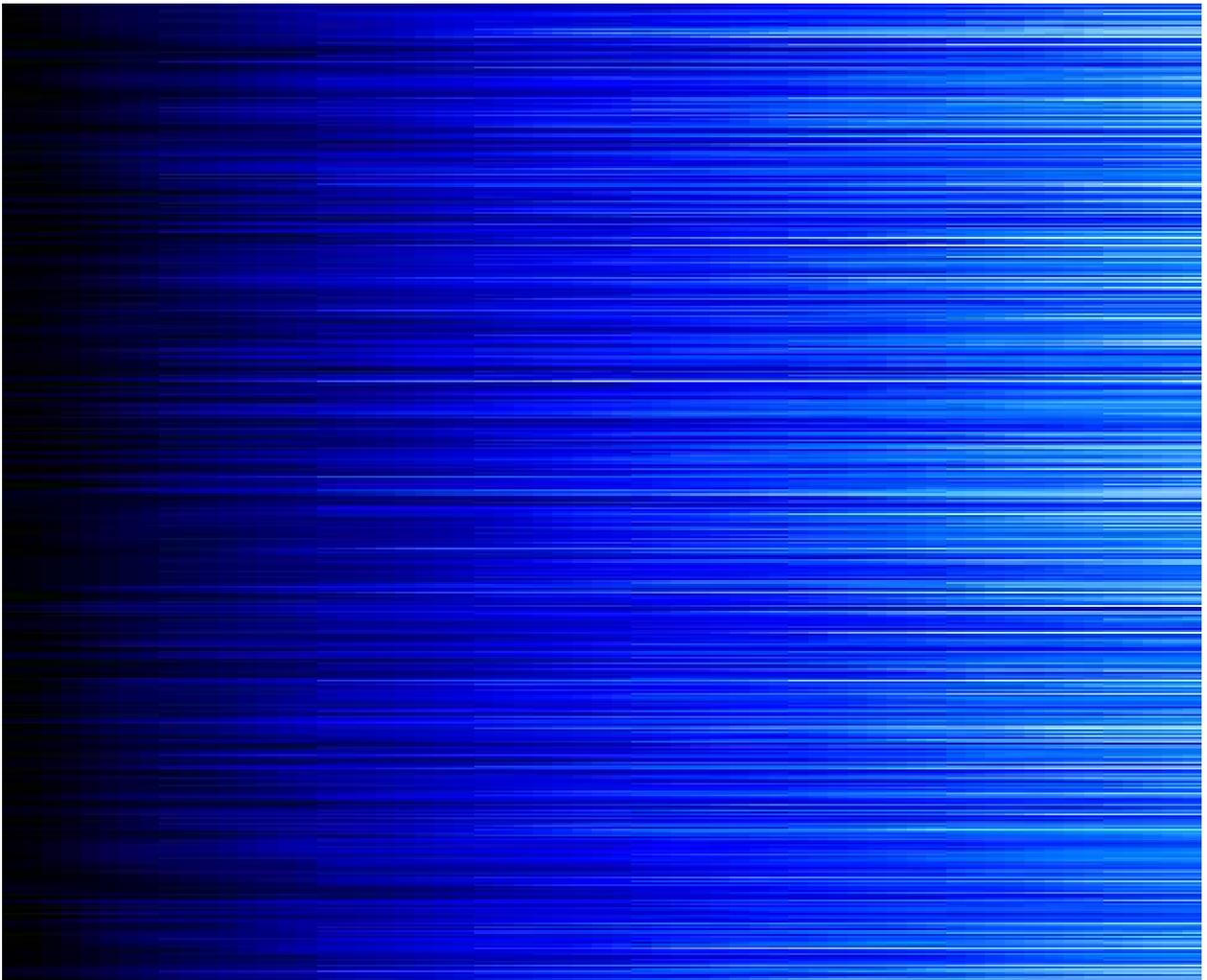


Рисунок 4. Результаты моделирования когорты из 10 000 пациентов для лечения нового типа. Каждая линия соответствует одному пациенту, горизонтальная ось – время (от 0 до 30 лет), цвет линии соответствует уровню качества жизни (1 – полностью здоров – черный цвет, 0 – скончался – белый цвет; глубина цвета показывает уровень качества жизни: чем темнее, тем выше).

Для когорты той же численности, к членам которой применялась профилактическая продромальная терапия, результаты оказались следующими. Среднее время жизни, скорректированное по качеству жизни, для когорты с новым типом лечения составило 17.73 года, а среднее время жизни в натуральных годах – 18.2 лет. Средние расходы на пациента до конца его жизни составили 704 тысячи рублей, с учетом инфляции в 5% - 7.24 млн рублей.

Таким образом, полученные в результате имитационного моделирования данные показывают, что ожидаемая продолжительность жизни больных паркинсонизмом, скорректированная по качеству жизни (QALY), в случае доклинической диагностики увеличивается почти на три года, с 14.9 лет до 17.7 лет. Что касается затрат на лечение, то средние общие затраты на одного больного снижаются примерно в три с половиной раза (с 2.5 млн рублей до 704 тысяч).

Теоретический анализ построенной модели

Запишем в явном виде матрицы вероятностей перехода между разными состояниями, придерживаясь следующих обозначений: номер строки $i = 1, \dots, 9$ – номера состояний, из которых совершается переход, $j = 1, \dots, 9$ – номера состояний, в которые совершается

переход. Начнем с матрицы вероятностей переходов для сценария лечения «доклиническая диагностика и профилактическая нейропротекция»:

$$F_{new} = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0.2 & 0.981 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0.8 & 0 & 0.977 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0.004 & 0.858 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0.12 & 0.914 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.064 & 0.886 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.092 & 0.809 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.146 & 0.936 & 0 \\ 0 & 0.019 & 0.019 & 0.022 & 0.022 & 0.022 & 0.045 & 0.064 & 1 \end{pmatrix}$$

Здесь мы предполагаем следующее правило нумерации состояний. Первое состояние – «группа риска», второе состояние – «здоров», третье состояние – продромальная стадия, состояниям с 4 по 8 соответствуют стадии НУ1 ($i = 4$), НУ2 ($i = 5$), НУ3 ($i = 6$), НУ4 ($i = 7$), НУ5 ($i = 8$), а последнее, девятое состояние – это поглощающее (летальный исход). Аналогично, запишем матрицу вероятностей перехода для сценария лечения «стандартное лечение»:

$$F_{std} = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0.2 & 0.981 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0.8 & 0 & 0.921 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0.06 & 0.858 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0.12 & 0.914 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.064 & 0.886 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.092 & 0.809 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.146 & 0.936 & 0 \\ 0 & 0.019 & 0.019 & 0.022 & 0.022 & 0.022 & 0.045 & 0.064 & 1 \end{pmatrix}$$

Как нетрудно заметить, матрицы отличаются только в одном столбце – третьем, соответствующем продромальной стадии. При стандартном лечении предполагается, что пациент, находящийся в данной стадии, не получает никакой терапии, и заболевание на этой стадии протекает «естественно».

Для анализа среднего времени, проводимого объектом моделирования в непоглощающих состояниях, как и говорилось в начале настоящей статьи, используем фундаментальные матрицы N_{std} и N_{new} , соответствующие матрицам перехода F_{std} и F_{new} :

$$N_{std} = (I_8 - Q_{std})^{-1}, N_{new} = (I_8 - Q_{new})^{-1}$$

Здесь Q_{std} и Q_{new} – матрицы, полученные из исходных матриц F_{std} и F_{new} удалением последних строки и столбца, I_8 – единичная матрица размера 8×8 . Первые столбцы этих матриц представляют собой векторы, составленные из ожидаемых времен, которые члены моделируемой когорты в среднем проводят в каждом из состояний. В частности, согласно этим расчетам, за счет введения продромальной профилактической терапии средняя по всей когорте длительность нахождения в продромальной стадии возрастает с примерно 5 лет (чуть больше 10 циклов) до более чем 17 лет (около 34 циклов).

Исследуем динамику соотношения между больными в продромальной стадии, больными во всех клинических стадиях и скончавшимися членами моделируемой когорты. Обозначим в момент времени t число больных в продромальной стадии как $\Pi(t)$, во всех стадиях с НУ1 по НУ5 как $K(t)$, а число умерших как $Y(t)$. Запишем формулы для расчета этих трех показателей. Когорта из пациентов, находящихся в начале моделирования в состоянии «группа риска», описывается вектором состояний $d_0 = (1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0)$. Следовательно, на шаге $t \geq 1$ представители моделируемой когорты распределены по состояниям от первого до девятого в соответствии с вектором распределения d_t , определяемым как $d_t = F^t \cdot d_0$. Тогда в общем виде количество представителей когорты, находящихся к моменту t на продромальной стадии, определяется третьим элементом d_{t3} вектора d_t , количество находящихся во всех клинических состояниях («больных» в

современном понимании) – суммой $\sum_{i=4}^8 d_{ti}$ его элементов с номерами с 4 по 8, а количество скончавшихся – девятым элементом d_{t9} вектора d_t . Имеем, таким образом, следующие равенства:

$$P(t) = (F^t d_0, \vec{e}_3), K(t) = \left(F^t d_0, \sum_{i=4}^8 \vec{e}_i \right), Y(t) = (F^t d_0, \vec{e}_9),$$

где \vec{e}_i обозначает i -й орт девятимерного евклидова пространства³.

Исследуем динамику долей пациентов в различных стадиях заболевания для различных типов лечения. Для любого момента времени t значения долей пациентов в продромальной стадии, всех клинических стадий и скончавшихся для стандартного и нового типов лечения обозначим как $P_{std}(t)$, $K_{std}(t)$ и $Y_{std}(t)$ и $P_{new}(t)$, $K_{new}(t)$ и $Y_{new}(t)$ соответственно. Имеем:

$$P_{std}(t) = (F_{std}^t d_0, \vec{e}_3), K_{std}(t) = \left(F_{std}^t d_0, \sum_{i=4}^8 \vec{e}_i \right), Y_{std}(t) = (F_{std}^t d_0, \vec{e}_9),$$

$$P_{new}(t) = (F_{new}^t d_0, \vec{e}_3), K_{new}(t) = \left(F_{new}^t d_0, \sum_{i=4}^8 \vec{e}_i \right), Y_{new}(t) = (F_{new}^t d_0, \vec{e}_9).$$

В явном виде записывать эти величины как функции от t не имеет смысла из-за их громоздкости.

Динамика этих величин наглядно позволяет оценить, за счет чего новое лечение приводит к описанному в предыдущем разделе росту эффективности и сокращению прямых затрат на лечение. В частности, ранняя доклиническая диагностика паркинсонизма с последующей профилактикой позволяет значительно увеличить продолжительность нахождения в продромальной стадии, «задерживая» в ней пациентов значительно дольше, чем при ее отсутствии (согласно анализу фундаментальных матриц N_{std} и N_{new}). На этой стадии лечение обходится значительно дешевле, чем на клинических, а показатели качества жизни практически те же, что и в «здоровом» состоянии. В то же время, доля пациентов, находящихся в клинических стадиях, при новом типе лечения не просто ниже аналогичного показателя для старого типа, она имеет принципиально иную динамику.

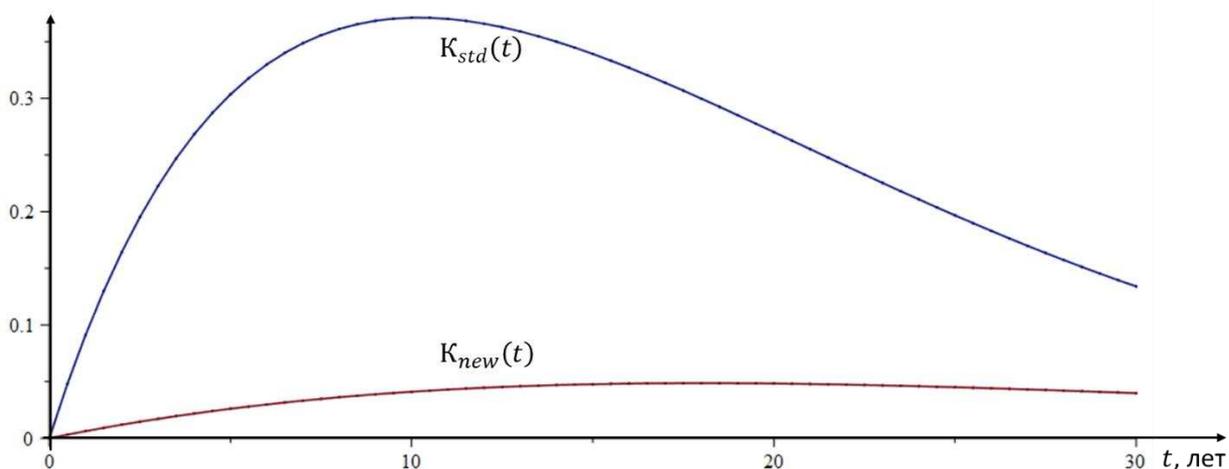


Рисунок 5. Доля перешедших на клинические стадии паркинсонизма при старом типе лечения ($K_{std}(t)$) и новом ($K_{new}(t)$).

³ Здесь мы использовали тот факт, что скалярное произведение любого вектора на i -й орт представляет собой просто его i -й элемент.

Рисунок 5 иллюстрирует это. При стандартном лечении пациенты не проходят обследования при попадании в группу риска, выявить заболевание на продромальной стадии невозможно, как и назначить нейропротекторную профилактику, что приводит к резкому росту доли больных на клинических стадиях. Максимального значения (более 35%) этот показатель достигает спустя 10 лет после начала моделирования, после чего начинает снижаться в силу естественной убыли когорты. В то же время, при новом лечении зависимость доли $K_{new}(t)$ больных в клинических стадиях значительно имеет значительно более пологий график и не поднимается выше 10%. В силу наличия в марковской модели абсорбирующего состояния, очевидно, что при стремлении времени моделирования к бесконечности (что, впрочем, уже находится за пределами моделируемого интервала времени) $\lim_{t \rightarrow \infty} K_{new}(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} \Pi_{new}(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} K_{std}(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} \Pi_{std}(t) = 0$.

Кроме абсолютных значений $K(t)$, $Y(t)$ и $\Pi(t)$, целесообразно также рассмотреть структуру распределения не всех, а именно заболевших членов моделируемой когорты. В случае доклинической диагностики заболевшие члены когорты оказываются известны уже со второго цикла (это те, кто оказался в выявленной исследованием продромальной стадии), а при стандартном лечении пациенты переходят в продромальную стадию, не зная об этом. На рисунках Рисунок 6 и Рисунок 7 изображена динамика структуры множества заболевших пациентов. За 100% на них взято количество заболевших паркинсонизмом (т.е. прошедшие хотя бы один цикл в продромальной стадии – неважно, диагностирована ли она была). Из сравнения этих графиков становится видно, за счет чего новое лечение обеспечивает резкое снижение расходов: при новом лечении клинические стадия заболевания становятся практически «незаметными».

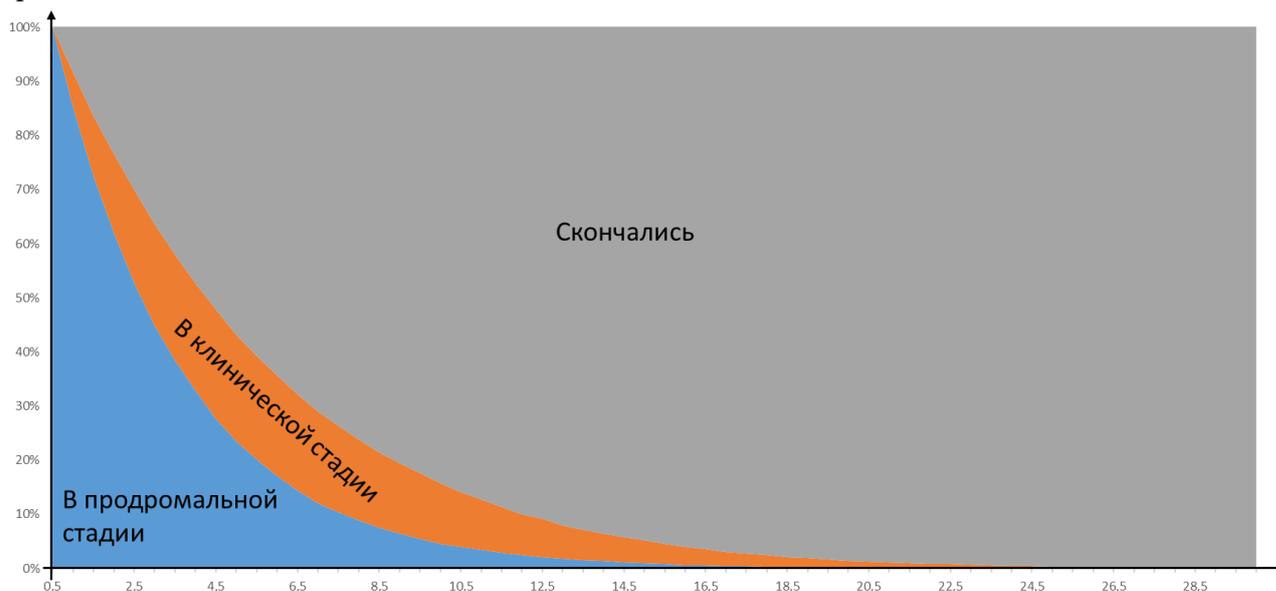


Рисунок 6. Структура распределения заболевших в моделируемой когорте для старого типа лечения в зависимости от времени, прошедшего с начала моделирования.

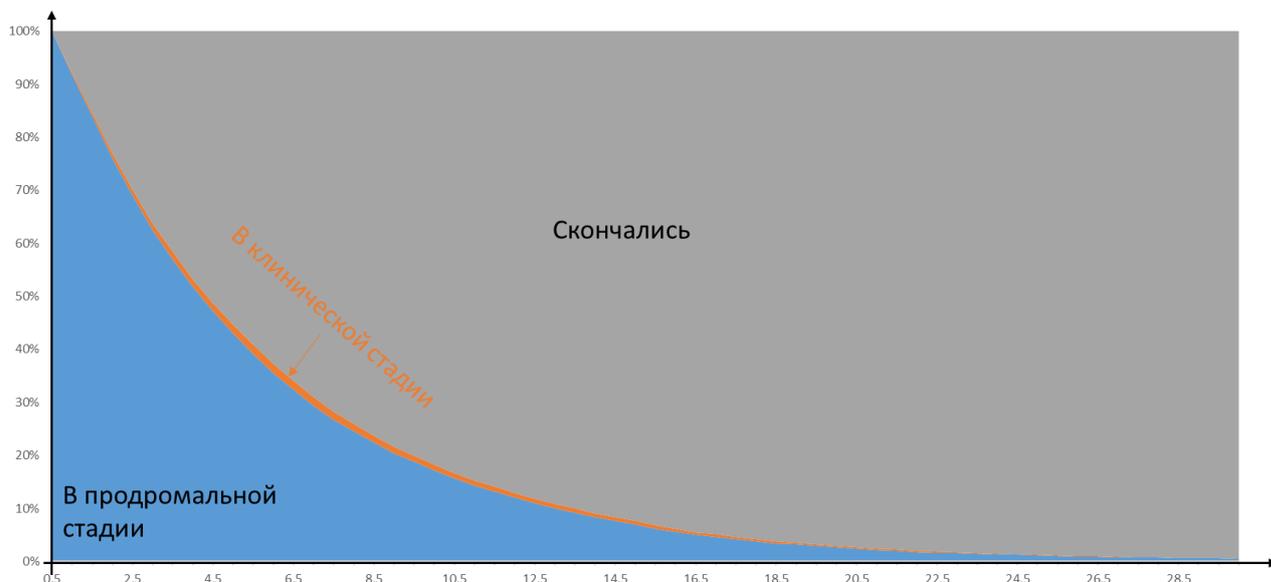


Рисунок 7. Структура распределения заболевших в моделируемой когорте для старого типа лечения в зависимости от времени, прошедшего с начала моделирования.

Так как представители когорты переходят в абсорбирующее (летальное) состояние – и в том числе по независимым от болезни Паркинсона причинам – имеет смысл также сравнить динамику доли пациентов в продромальной и клинических стадиях не от общей численности когорты, но и от числа оставшихся в живых.

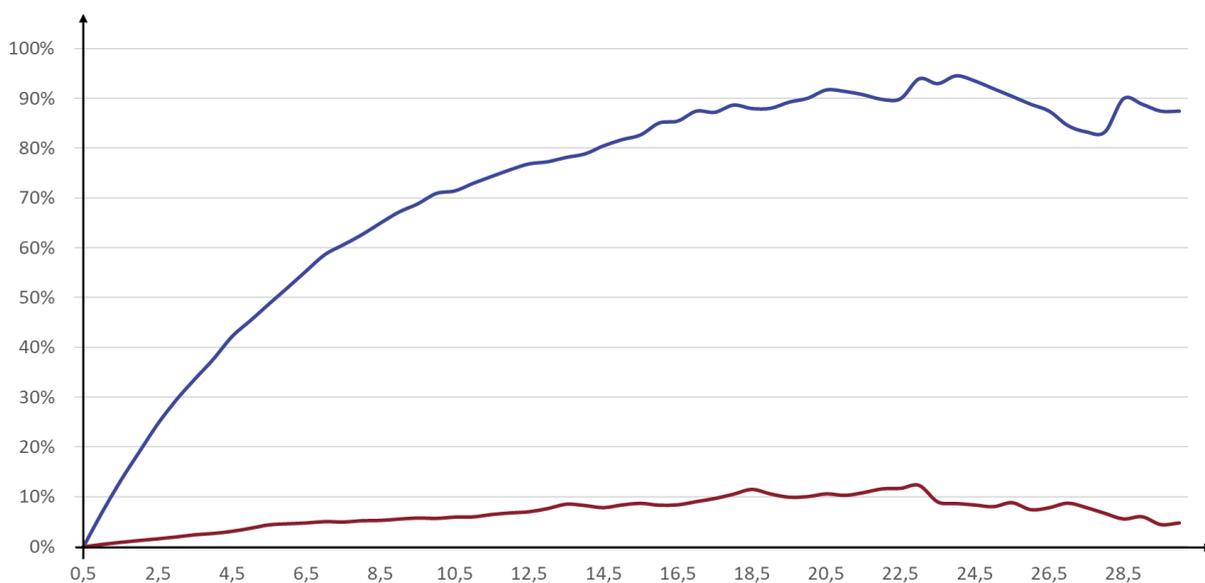


Рисунок 8. Доля перешедших на клинические стадии паркинсонизма, среди всех выживших больных при старом типе лечения ($\sigma_{std}(t)$) и новом ($\sigma_{new}(t)$).

Рисунок 8 представляет собой график отношения числа больных в клинических стадиях к общему числу живых больных. Иными словами, если использовать введенные ранее обозначения, то представленные графики характеризуют отношение $\sigma(t) = \frac{K(t)}{K(t)+П(t)}$.

Выводы.

Из проведенного анализа очевидно, что ранняя доклиническая диагностика болезни Паркинсона радикально сокращает долю больных в не-продромальных стадиях, на которые приходятся основные прямые затраты, связанные с лечением заболевания. Для того, чтобы оценить экономический и социальный эффекты от внедрения доклинической диагностики паркинсонизма, сравним на основе проведенных имитационного моделирования и теоретического анализа средние затраты на одного пациента и средние показатели качества жизни для рассматриваемых сценариев лечения.

Графики средних значений показателя качества жизни для траекторий, соответствующих двум исследуемым сценариям лечения, показывает Рисунок 9.

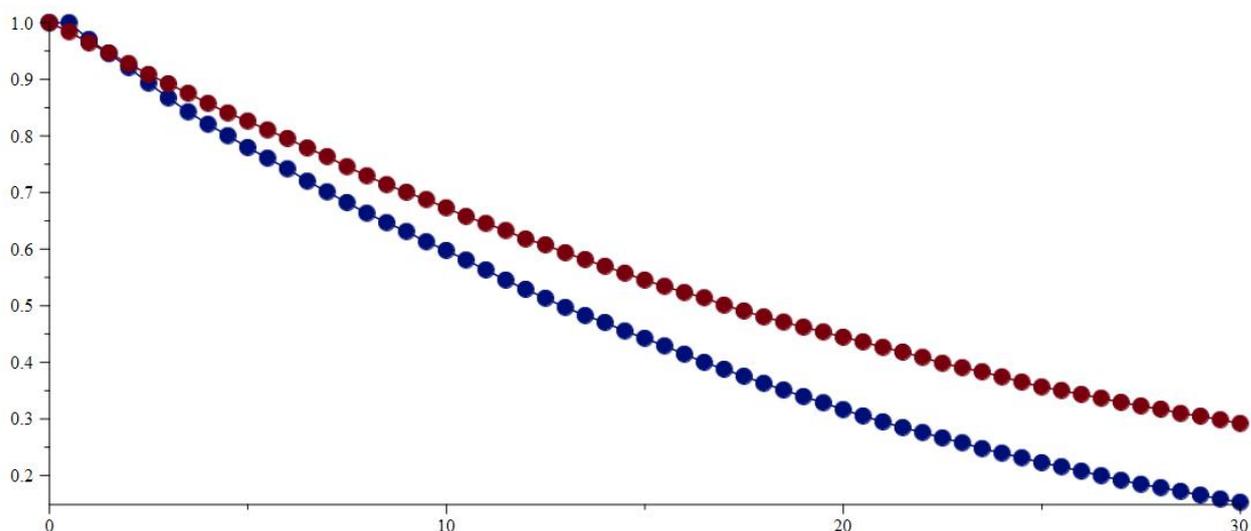


Рисунок 9. Зависимость среднего качества жизни (HRQoL/HUI) от времени с момента попадания в группу риска для стандартного лечения (синий график) и нового типа с профилактической терапией на продромальной стадии

Приведем аналогичные графики для средних затрат на одного пациента для двух траекторий, соответствующих сравниваемым типам лечения. Начиная с пятого года лечения, новый тип становится более выгодным, чем стандартное лечение. Действительно, на первых этапах развития заболевания практически все пациенты находятся в продромальной стадии, и в рамках стандартного лечения затрат они не несут. Однако с течением времени все большая их доля переходит в клинические стадии, поэтому средние затраты становятся все более и более существенными. В случае нового типа лечения, напротив, в начале исследуемого промежутка времени производятся значительные затраты — на предварительное обследование группы риска и на профилактическую терапию заболевших в продромальной стадии. Однако благодаря этой терапии практически все они остаются в этой стадии до конца жизни и значительного роста затрат не происходит (соответствующий график почти равен константе).

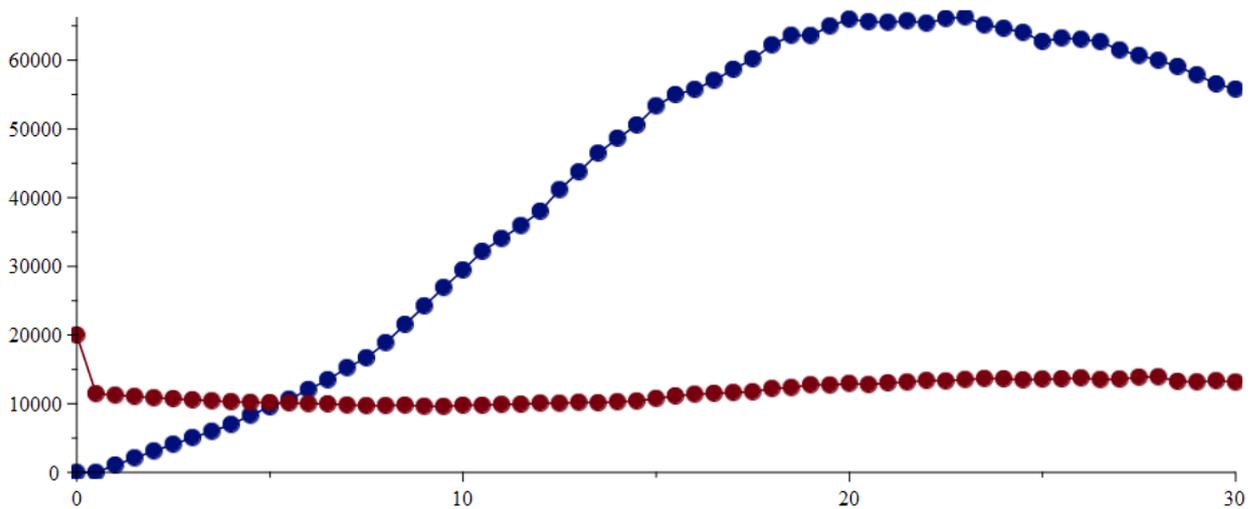


Рисунок 10. Зависимость средних затрат на одного пациента от времени с момента попадания в группу риска для стандартного лечения (синий график) и нового типа с профилактической терапией на продромальной стадии

При имитационном моделировании когорты предполагалось, что все пациенты в начальный момент времени находятся в группе риска, однако на самом деле это является весьма сильным допущением. Мы можем считать, что человек находится в группе риска, если у него присутствует определенный набор социально-экономических характеристик (Шаклеина и др., 2020), а также достаточное количество биохимических маркеров в крови (Ким, Угрюмов, 2015), кроме того, о наличии заболевания свидетельствуют результаты провокативных тестов (Хакимова и др., 2015). Таким образом, если мы хотим оценить эффект от внедрения доклинической диагностики не только на членов группы риска, но и на общество в целом, необходимо рассмотреть и когорту индивидов с иным начальным распределением. Пусть $\lambda \in (0,1)$ – доля в интересующем нас обществе индивидов, для которых выполнены критерии попадания в группу риска (и с вероятностью 80% они действительно могут представлять собой больных паркинсонизмом на продромальной стадии). Тогда, используя в качестве начального распределения когорты λ индивидов в состоянии «группа риска» ($i = 1$) и $1 - \lambda$ индивидов в состоянии «здоров» ($i = 2$), мы получим более точные оценки эффекта от внедрения нового типа лечения.

Приведем основные показатели для когорты, разделенной в пропорции λ : $(1 - \lambda)$ на находящихся в состоянии «группа риска» и «здоров» соответственно. В этом случае средняя продолжительность оставшейся жизни оказывается равна $18.2 \cdot (1 - \lambda) + 14.9\lambda$ для стандартного лечения и $18.2 \cdot (1 - \lambda) + 17.7\lambda$ для лечения нового типа. Расходы на стандартное лечение оказываются равны 2.5λ млн рублей, а на лечение нового типа - 0.704λ млн рублей. Одним из наиболее перспективных направлений дальнейшего развития исследуемой модели является анализ динамики подобных смешанных когорт.

Заключение

В течение 2019-2020 годов в рамках текущего исследования была построена и исследована совершенно новая марковская модель протекания болезни Паркинсона, основанная на российских данных о схемах лечения, стоимости лекарств и т.д. С ее использованием сравнивались два вида терапии паркинсонизма – стандартный (без доклинической диагностики) и сценарий лечения с доклинической диагностикой и последующей профилактической нейропротекторной терапией в случае обнаружения заболевания. Данные о стоимости сравниваемых видов терапии были получены участниками научного коллектива самостоятельно на основании существующих методик лечения, предполагаемой стоимости доклинического обследования больных в «группе риска» и рыночной цене используемых при различных видах терапии лекарств в 2019 году.

Построенная модель обладает рядом важных характеристик, выделяющих ее среди аналогичных моделей, разработанных другими западными и российскими научными коллективами. Во-первых, данная модель включает в себя 9 состояний: «здоров», «группа риска», «доклиническая (продромальная) стадия паркинсонизма», пять состояний, соответствующих стадиям 1-5 по шкале Хён-Яра и терминальное состояние (смерть) (в отличие от российских моделей с малым количеством состояний). Во-вторых, вероятности перехода между состояниями и характеристики состояний получены на основании самых актуальных данных по России (в отличие от модели группы Лоуин, рассчитанной для Ирландии). В-третьих, в отличие от проприетарных моделей, разработанных на Западе, данная модель свободно масштабируема и позволяет достаточно легко добавлять новые состояния, соответствующие как более точному разбиению течения заболевания на стадии, так и принципиально иным состояниям потенциальных больных, например, пребыванию в группе риска.

Полученные в результате расчетов предварительные данные показывают, что ожидаемая продолжительность жизни больных паркинсонизмом, скорректированная по качеству жизни (QALY), в случае доклинической диагностики увеличивается почти на три года (с 14.7 до 17.7 лет). Что касается затрат на лечение, то средние общие затраты на одного больного снижаются примерно в три с половиной раза (с 2.5 млн рублей до 704 тысяч), при этом начиная с пятого года лечения новое лечение оказывается более выгодным и в смысле среднегодовых затрат на одного больного.

Список источников/References.

1. Рудакова А.В., Левин О.С. Фармакоэкономические аспекты комбинированной терапии развернутой стадии болезни Паркинсона. *Нервные болезни*, № 2, 2017, 30-34.
2. Lowin J. et al. The cost-effectiveness of levodopa/carbidopa intestinal gel compared to standard care in advanced Parkinson's disease // *Journal of medical economics*. 2017, Vol. 20, №. 11. P. 1207-1215.
3. Munoz D. A., M. S. Kilinc, H. B. Nembhard, C. Tucker, and X. Huang. Evaluating the Cost-Effectiveness of an Early Detection of Parkinson's Disease through Innovative Technology *The Engineering Economist*, 2017, vol. 62, issue 2, 180-196.
4. Siderowf A., B. Ravina, H. A. Glick. Preference-based quality-of-life in patients with Parkinson's disease. *Neurology*. 59(1):103-108, 2002.
5. Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in medical decision making: a practical guide // *Medical Decision Making*, Philadelphia, 1993, 13:322-338
6. Куликов А. Ю., Нгуен Т. Т., Тихомирова А. В. Методология моделирования в фармакоэкономике // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2011. №4.
7. Palmer A.J. et al. The CORE Diabetes Model: Projecting longterm clinical outcomes, costs and cost-effectiveness of interventions in diabetes mellitus (types 1 and 2) to support clinical and reimbursement decision-making // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2004.
8. Дедов И.И. и др. Фармакоэкономическое моделирование отдаленных результатов лечения сахарного диабета 2 типа у пациентов, получавших современные аналоги инсулина по сравнению с терапией пероральными сахароснижающими препаратами // *Сахарный диабет*. 2010. №1.
9. Brookmeyer R. et al. Forecasting the prevalence of preclinical and clinical Alzheimer's disease in the United States // *Alzheimer's & Dementia*. – 2018. – Т. 14. – №. 2.
10. Davey et al. "Cost-Effectiveness of Pergolide Compared to Bromocriptine in the Treatment of Parkinson's Disease: A Decision-Analytic Model." *Value in Health* 4.4 (2001): 308-315

11. Рудакова А.В., Левин О.С. Фармакоэкономические аспекты комбинированной терапии развернутой стадии болезни Паркинсона // *Нервные болезни*. 2017. №2.
12. Johnson S. J. et al. An economic model of Parkinson's disease: Implications for slowing progression in the United States // *Movement Disorders*. – 2013. – Т. 28. – №. 3. – С. 319-326.
13. Sonnenberg F. A., Beck J. R. Markov models in medical decision making: a practical guide // *Medical decision making*. – 1993. – Т. 13. – №. 4. – С. 322-338.
14. Lowin J. et al. A cost-effectiveness analysis of levodopa/carbidopa intestinal gel compared to standard care in late stage Parkinson's disease in the UK // *Journal of medical economics*. – 2011. – Т. 14. – №. 5. – С. 584-593.
15. Протокол ведения больных. Болезнь Паркинсона // *Проблемы стандартизации в здравоохранении* 2005; 3: 74–166.
16. Шаклеина М.В., Богатова И.Э., Вартанов С.А., Денисова И.А., Турдыева Н.А., Чубарова Т.В., Полтерович В.М. Социально-экономические детерминанты болезни Паркинсона для развитых и развивающихся стран // *Экономика и математические методы* (подана)
17. Угрюмов М. В. Разработка доклинической диагностики и превентивного лечения нейродегенеративных заболеваний // *Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова*. – 2015. – Т. 115. – №. 11. – С. 4-14.
18. Хакимова Г. Р., Дегтярёва Е. А., Козина Е. А., Кучеряну В. Г., Угрюмов М. В. "Провокационный тест" как новый подход к ранней диагностике болезни Паркинсона // *Доклады Академии наук. – Федеральное государственное бюджетное учреждение "Российская академия наук"*, 2015. – Т. 460. – №. 6. – С. 733-735.
19. Ким А. Р., Угрюмов М. В. Изменение концентрации катехоламинов в крови в условиях экспериментальных моделей болезни паркинсона как биомаркёр ранней стадии заболевания // *Доклады Академии наук. – Федеральное государственное бюджетное учреждение "Российская академия наук"*, 2015. – Т. 464. – №. 4. – С. 494-497.
20. Д. А. Губанов, Д. А. Новиков, А. Г. Чхартишвили. Модели информационного влияния и информационного управления в социальных сетях // *Проблемы управления*, 2009 – № 5 – с. 28–35.
21. Денисова И.А., Чубарова Т.В., Вартанов С.А., Богатова И.Э., Турдыева Н.А., Шаклеина М.В., Полтерович В.М. (2020). Оценка эффективности доклинической диагностики болезни Паркинсона методом «затраты-полезность» (готовится к печати).