

Корпоративна інформація

Фармакоэкономическая оценка эффективности применения глатирамера ацетата (Копаксона®) у больных рассеянным склерозом

Шварц Г.Я.

Центр по химии лекарственных средств (ЦХЛС–ВНИХФИ), г. Москва, Россия

Рассеянный склероз (РС) — тяжелое демиелинизирующее заболевание ЦНС неясной этиологии, в патогенезе которого, по современным представлениям, важную роль играют генетические факторы и аутоиммунные механизмы [1, 2, 10]. Медико-социальная значимость РС определяется тем, что заболевание является одной из основных причин инвалидизации неврологических больных молодого и среднего возраста [15], а также высоким уровнем связанных с ним медицинских и немедицинских расходов. В работе представлены некоторые результаты анализа экономических последствий РС в России, а также вопросы фармакоэкономики (метод “стоимость–выгода” — cost-benefit analysis), связанные с использованием современных лекарственных средств для предупреждения прогрессирования РС ремиттирующего течения — наиболее распространенной формы заболевания (почти у 60% пациентов).

В мире РС диагностируют, по разным данным, у 1,2–3 млн. пациентов. Хотя система-

тические исследования по эпидемиологии РС в России не проводились, имеющиеся данные позволяют считать, что его распространенность в стране сопоставима с таковой в странах, расположенных выше 46° северной широты (табл.1), и составляет 7,2–180 на 100 000 населения [2, 23]. В отдельных регионах распространенность РС достаточно высока, прежде всего, в Северо-Западном регионе, а также центральных областях России (Москва, Рязань и др.). В целом, основываясь на данных о распространенности заболевания, а также мнении специалистов ведущих неврологических клиник, можно считать, что реальное число больных, у которых установлен диагноз РС, в России составляет 100 000–130 000. Важно отметить и то, что заболеваемость РС в стране достаточно высока: ежегодно регистрируют около 5000 новых больных, начало заболевания отмечают в возрасте в среднем 25–40 лет.

Возникновение и прогрессирование РС сопровождается значительным снижением качества

Таблица 1. Распространенность РС [2, 23]

Страна, территория	Распространенность на 100 000 населения	Общее число больных
Великобритания	99 (Англия), 178 (Шотландия)	
Австралия	34	
Франция	38–58	
Германия	43–108	
Финляндия	52–96	
Канада	91–217	
США	35 (Юг), 69–173 (Север)	200 000–250 000
Россия		100 000–130 000
Северо-Запад	160–180	Около 25 000
Москва	41,4 (1993 г.)	
Рязань	60–61 (начало 90-х годов)	
Ставропольский край	23,8 (1986–1991 годы)	
Иркутск	14 (80-е годы)	
Чита	17 (80-е годы)	
Дальний Восток	7,2–31,4 (70-е годы)	
Благовещенск	54,3 (1988 г.)	

жизни (КЖ) больных [9]. В табл. 2, 3 приведены основные проявления заболевания и их последствия, оказывающие влияние на КЖ.

Особенностями РС являются высокие медицинские затраты на диагностику, лечение и реабилитацию больных (стоимость путевки в санаторий неврологического профиля на 24 дня превышает 400 долларов США), а также немедицинские расходы, связанные с инвалидизацией больного (социальные трансферты: выплата пенсий, пособий, выделение транспортных средств и т.п.), необходимость привлечения к обслуживанию пациентов родственников, социальных работников, платных сиделок. Кроме того, значительные экономические потери несут государство и общество в целом из-за выключения больных в основном, молодого, трудоспособного возраста, а также помогающих им лиц из процесса материального производства, что рассматривается как упущенная выгода в производстве внутреннего валового продукта (ВВП) [6, 8]. В частности, по данным разных авторов, в период 1981–1992 гг. в США, Великобритании и Австралии вынужденно прекратили работу не менее 75–85% больных РС. Затраты, связанные с РС, в Великобритании в

середине 90-х годов XX в. составили в среднем в год 1,192 млрд. фунтов стерлингов, в США — 9,7 млрд. долларов, в Австралии — 240,5 млн. долларов. В табл. 4 представлены данные зарубежных исследователей об уровне медицинских и немедицинских затрат на 1 больного РС в год по сравнению с таковыми на 1 пациента с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ).

Несмотря на имеющиеся различия затрат, связанных с РС, их уровень значительно выше, чем у пациентов с ХОЗЛ. При этом уровень затрат четко коррелирует со степенью инвалидизации и повышается в 2–3 раза при переходе тяжести заболевания от легкой к тяжелой (по шкале инвалидизации EDSS более 5–6 баллов), происходящей за относительно короткий период (табл. 5).

При этом удельный вес затрат на медикаменты в общей структуре затрат на РС в этих странах относительно невысок, по-видимому, не учтена стоимость находящихся на стадии широкого внедрения современных дорогостоящих лекарственных средств, хотя этот вопрос обсуждается достаточно активно [16, 17]. С учетом того, что продолжительность жизни больных

Таблица 2. Основные проявления РС, оказывающие влияние на КЖ больных

Проявление	Следствие
Двигательные и сенсорные нарушения	Частичная или полная, временная или постоянная утрата трудоспособности Снижение или утрата способности к самообслуживанию Нарушение социальных, бытовых и семейных связей Нарушение половой жизни
Нарушения зрения	
Депрессия/эйфория	
Слабость	
Тремор	
Болевой синдром	
Дисфункция органов таза	
Нарушение половой функции	

Таблица 3. КЖ больных РС (по данным опросника SF-36) в Великобритании по сравнению с таковым в общей популяции с хроническими заболеваниями или без них (баллы, ср.±С.О) [16]

Шкалы опросника SF-36	КЖ, баллов		
	у больных с РС	в популяции с хроническими заболеваниями	без хронических заболеваний
Шкала ролевого физического функционирования	33,3 (27,2)	78,3 (23,2)	92,5 (13,4)
Шкала социального функционирования	58,3 (25,7)	80,2 (24,8)	91,3 (15,8)
Шкала физического функционирования	29,2 (38,4)	71,9 (38,9)	91,4 (23,2)
Шкала ролевого эмоционального функционирования	59,9 (45,5)	76,3 (36,4)	85,6 (29,3)
Шкала психологического здоровья	67,0 (21,0)	69,9 (18,7)	75,4 (16,3)
Шкала жизнеспособности	36,7 (18,7)	54,0 (21,1)	64,0 (18,2)
Шкала боли	67,1 (25,7)	69,8 (25,4)	86,3 (17,9)
Шкала общего здоровья	41,5 (22,0)	60,8 (23,0)	78,8 (15,7)

Примечание. SF-36 является наиболее распространенным из опросников, применяемых в клинических исследованиях и при индивидуальном мониторинге КЖ. Он содержит 3 уровня, 8 шкал, в каждой из которых от 2 до 10 подпунктов, 2 суммарных измерения, которыми объединяются шкалы; пригоден для самостоятельного заполнения пациентом [9].

Таблица 4. Медицинские и немедицинские затраты на 1 больного РС за год в зависимости от степени инвалидизации в сравнении с затратами на 1 больного (ХОЗЛ)*****

Страна	Затраты на РС (долларов США) при степени инвалидизации по шкале EDSS				Затраты на ХОЗЛ, долларов США
	легкой (1,0–3,5 балла)	средней (4,0–6,0 баллов)	тяжелой (6,5–8,0 баллов)	в среднем	
Франция	7712 (16%)	15764 (10%)	22712 (6%)	15396	1344
Германия	11088 (12%)	8224 (30%)	22804 (13%)	14038	4148
Великобритания	20500 (3%)	27004 (10%)	54788 (4%)	34097	12404
США	—	—	—	35000	—
Австралия	—	—	—	40000	—

Примечание. В скобках — доля расходов, % на медикаменты в общей сумме расходов.

** — по N. Murphy и соавт. (1998) с добавлениями.

*** — по D. Bourdette и соавт. (1993).

Таблица 5. Скорость прогрессирования инвалидизации при РС [23]

Страна	Скорость прогрессирования, лет при степени инвалидизации по шкале EDSS (M±m)		
	легкой	средней тяжести	тяжелой
Франция	10,7±8,0	12,7±8,5	14,5±6,3
Германия	7,9±7,0	12,1±7,3	15,4±6,7
Великобритания	11,6±8,9	13,4±10,3	18,9±10,9
В среднем	10,0±7,9	12,7±8,7	16,2±7,9

РС после установления диагноза составляет в среднем 35–42 года [25], можно сделать заключение, что затраты на их лечение и содержание, даже в условиях развитой в странах Запада системы медицинского страхования, специальных фондов и т.п., тяжелым грузом ложатся как на государственные и частные организации здравоохранения и социального обеспечения, так и на личный и семейный бюджет больных.

Наличие зависимости увеличения затрат, связанных с РС, от степени инвалидизации больных свидетельствует, что замедление или прекращение прогрессирования заболевания является одной из важнейших целей его лечения. Именно такой эффект, обусловленный воздействием на ведущие патогенетические механизмы РС, обеспечивает использование современных лекарственных средств.

На основании анализа сведений, касающихся вопросов фармакотерапии РС, предложена классификация лекарственных средств, применяемых для лечения заболевания [12]. В соответствии с классификацией, основанной на клинико-патогенетическом принципе, выделяют три группы препаратов.

1. Лекарственные средства, применяемые для лечения обострений РС.
2. Лекарственные средства, применяемые для симптоматической терапии РС.
3. Лекарственные средства для патогенетической терапии РС (средства превентивного ряда). Именно препараты последней группы,

применяемые во время ремиссии для стабилизации течения заболевания и предупреждения инвалидизирующих осложнений, привлекают в последнее время внимание специалистов, поскольку с их помощью стало возможным, особенно на ранних стадиях заболевания, заметно затормозить прогрессирование иммунопатологического процесса в ЦНС, достичь существенного улучшения состояния больных и КЖ.

К таким лекарственным средствам относятся препараты интерферона-β (Бетаферон®, Ребиф®, Авонекс®) и глатирамера ацетат (Копаксон®, ранее назывался Copolimer I). Указанные препараты объединены в фармакотерапевтическую группу иммуномодуляторов, однако различаются по предполагаемому механизму действия. Препараты интерферона-β (гликолизированная природная форма, идентичная интерферону человека, или негликолизированная форма рекомбинантного интерферона-β человека) неспецифически подавляют синтез цитокинов, способствующих обострению РС — интерферона-γ и фактора некроза опухолей-α в ответ на антигенную стимуляцию и активируют функцию Т-супрессоров, ослабляя действие антител к основным компонентам миелина, что снижает активность воспалительного процесса в ЦНС. Действие глатирамера ацетата (Копаксона®) антигеноспецифическое, направлено не на общее подавление иммунного ответа, а на избирательное торможение аутореактивных Т-лимфоцитов. Будучи по строению аналогом

фрагмента основного белка миелина, Копаксон (смесь полипептидов, образованных 4 аминокислотами — l-аланином, l-глутамином, l-лизином, l-тирозином) конкурирует с ним за связывание с антиген-представляющими молекулами на клетках крови в процессе формирования три-молекулярного комплекса — начальном этапе любой иммунной реакции — и в связи с этим подавляет иммунный ответ на основной антиген миелина — основной белок миелина, предупреждая прогрессирование воспалительного и демиелинизирующего повреждения в ЦНС.

Несмотря на различия в механизме действия, препараты интерферона-β и Копаксон®, по данным длительных как открытых, так и многоцентровых рандомизированных и плацебо-контролируемых исследований в клиниках США и других стран, имеют сходную клиническую эффективность, что проявляется значимым снижением (примерно на 30%) частоты возникновения обострений у больных с ремиттирующей формой РС, увеличением периодов вне обострения, уменьшением их тяжести [4, 5, 18, 19, 26]. Положительный клинический эффект сопровождался достоверным уменьшением числа и объема очагов по данным МРТ [14, 21, 24].

Клинические исследования и применение препаратов превентивного ряда (в основном, Бетаферона® и Копаксона®) подтвердили в целом неплохую переносимость терапии [22]. В то же время установлено, что при использовании Бетаферона® у многих (до 80%) пациентов возникали реакция в месте подкожного введения препарата, лихорадка, астения, потливость, общее гриппоподобное состояние, мышечная и суставная боль, у некоторых из них наблюдали изменения биохимических показателей функций печени, повышение спастичности мышц нижних конечностей, депрессию, тревожность и др. Для коррекции указанных побочных реакций применяют пентоксифиллин, а также нестероидные противовоспалительные препараты (парацетамол, ибупрофен и др.). Сходные побочные эффекты сопровождают применение и других препаратов интерферона-β.

Копаксон® переносится лучше: при его подкожном введении возникает в основном кратковременная местная реакция (в 60% наблюдений) в виде отека, покраснения, зуда, болезненности. У отдельных больных при введении препарата появляются приливы крови к голове, боль в груди, учащение сердцебиения, одышка, состояние тревоги. Во всех наблюдениях эти явления кратковременны и ограничены, не требуют специального лечения [22].

При рассмотрении фармакоэкономических аспектов использования различных лекарственных средств существенное значение имеет оценка сохранения терапевтического эффекта при длительном их применении. С этой точки

зрения, учитывая продолжительность применения препаратов превентивного ряда, выявлены различия как между отдельными препаратами интерферона-β, так и между ними и Копаксоном®. Установлено, что препараты интерферона-β, будучи достаточно крупными белковыми молекулами (165–166 аминокислот), при парентеральном введении вызывают закономерное образование нейтрализующих антител, наиболее выражено — Бетаферон® (у 30–40% больных), что через 2–3 года применения снижает терапевтический эффект. В меньшей степени это свойственно Авонексу® и Ребифу® (у 5–25% больных), и практически отсутствует у Копаксона®, при его применении также образуются антитела, которые, однако, не являются нейтрализующими [1].

Представленная фармакологическая и клиничко-фармакологическая характеристика препаратов превентивного ряда позволяет рассматривать эту группу лекарственных средств (несмотря на особенности и различия их переносимости) в целом как достаточно эффективный и безопасный вид фармакотерапии больных с ремиттирующей формой РС. В то же время, из-за высокой стоимости препараты превентивного ряда, назначаемые в непрерывном режиме в течение многих лет, на первый взгляд, малоприемлемы для широкого применения. Об этом свидетельствует уровень цен на препараты (цены приведены по прайс-листам фирм-производителей Шеринг АГ и Тева Фармацевтические предприятия Лтд): Бетаферон® — 1155 долларов США, Копаксона® — 857 долларов США за упаковку (примерно на 1 мес лечения), что в пересчете на годичный курс составляет соответственно 13860 и 11141 долларов США.

Однако с точки зрения фармакоэкономики недостаточно такого поверхностного взгляда при решении вопроса о целесообразности использования тех или иных препаратов. Для этого, наряду с большим вниманием к вопросам эффективности и переносимости лекарственных средств и их стоимости, принципиальное значение имеют данные о способности фармакотерапии влиять на комплекс проблем, в том числе на уровень общих медицинских и немедицинских затрат, КЖ больных, предупреждение социально-неблагоприятных последствий заболевания.

Рассмотрим с этих позиций расходы на 1 больного с ремиттирующей формой РС при “естественном” течении заболевания и применении препаратов превентивного ряда.

В табл. 6 представлены данные об основных расходах, связанных с лечением обострения РС, при существующих тарифах на медицинские услуги в Москве. Эти расходы включают средства на госпитализацию больного, выполнение ряда общепринятых процедур, оплату

Таблица 6. Расходы, связанные с лечением одного обострения РС*

Статья расходов	Вид расходов	Стоимость, руб (за 30 дней)
Госпитализация	Койко-день	$290-350 \times 30 = 8700-10500$
	Плазмаферез	$2340 \times 3-5 \text{ раз} = 7020-11700$
	Внутривенные инфузии	$150 \times 10 \text{ раз} = 1500$
	Инъекции (в/м, в/в, п/к)	$50-100 \times 20 \text{ раз} = 1000-2000$
Лекарственные средства**	Метилпреднизолон (инъекции)	$1000 \text{ мг} \times 5 \text{ раз} = 4076-8100$
	Метилпреднизолон (таблетки)	$4 \text{ мг} \times 60 = 136,24$
	Ранитидин	$150 \text{ мг, №}20 \times 4 \text{ упак.} = 364,0$
	Верошпирон	$\text{№}20 \times 2 \text{ упак.} = 57,2$
	Панангин	$\text{№}50 \times 4 \text{ упак.} = 187,6$
	Препараты кальция	$\text{№}10-\text{№}20 \times 4 \text{ упак.} = 156-260$
Парамедицинские услуги	Сиделка	$200/\text{сут} \times 30 = 6000$
Социальные выплаты	Больничный лист	$22 \text{ раб. дн.} = 700$
		Итого: $29897,04-41505,04 \text{ руб.}$ или $1195,8-1660,2 \text{ долларов США}$ (при курсе $1\$ = 25 \text{ руб}$)

Примечание. * — средние тарифы на медицинские услуги в Москве (1999 г.),

** — оптовые цены по Москве (ноябрь 1999 — январь 2000 г.)

стандартного набора лекарственных средств, парамедицинские услуги, а также социальные трансферты. При этом доля расходов на лекарственные средства в структуре расходов на лечение одного обострения РС составляет 16,6–21,9%, что приближается к аналогичным показателям в Германии [16]. В то же время, общий уровень расходов на лечение одного обострения РС в России существенно ниже соответствующих показателей, например, в Великобритании, где эти затраты в зависимости от степени инвалидизации больных составляют от 1876,3 до 5574 фунтов стерлингов (3002,8–8918,4 долларов США) [16].

У пациентов с ремиттирующей формой РС после выхода из обострения в зависимости от фазы заболевания и уровня инвалидизации сохраняются либо прогрессируют такие его проявления, как спастичность, расстройства тазовых органов, тремор, депрессия, хроническая усталость и др., что требует практически постоянной коррекции с помощью лекарственных средств. Набор практически постоянно применяемых больными РС лекарственных средств, принятых в настоящее время для симптоматической терапии, включает центральные миорелаксанты, антидепрессанты, противотреморные и антихолинергические средства (для коррекции расстройств мочеиспускания) и др. [2, 3, 7, 11, 13]. Сумма расходов на эти препараты, даже при непостоянном применении (6–12 мес) и оптовом уровне цен (данные из прайс-листов ведущих российских оптовых фирм в октябре – ноябре 1999 г.) может достигать 1055,3 долларов США. Следует отметить, что в России

в структуре расходов на одного больного РС в фазе ремиссии расходы на лекарственные средства являются основной статьей, тогда как в Великобритании они не превышают 3–10% и составляют в зависимости от степени инвалидизации пациента от 336,5 до 2296 фунтов стерлингов (538,4–3673,6 долларов США) [16]. С учетом сходного уровня цен на препараты (в основном производимыми международными фирмами), можно считать, что доля этого вида расходов в России сопоставима с таковой в других странах Европы. В то же время доля других медицинских и немедицинских расходов для больных РС в фазе ремиссии существенно ниже, чем за рубежом.

Рассмотрим, как меняется уровень приведенных затрат в условиях применения одного из препаратов превентивного ряда. В качестве примера используем Копаксон®, эффективность применения которого изучали в течение 2 лет в рамках открытых, контролируемых многоцентровых пострегистрационных испытаний у больных РС в отделе нейроинфекций НИИ неврологии РАМН (зав. — проф. И.А. Завалишин), на кафедре неврологии и нейрохирургии РГМУ (зав. — акад. РАМН проф. Е.И. Гусев) и в клинике нервных болезней им. Кожевникова ММА им. И.М. Сеченова (директор — чл.-кор. РАМН проф. Н.Н. Яхно) в соответствии с унифицированным протоколом.

В рамках указанных испытаний при применении Копаксона в течение 1 года отмечено достоверное ($P < 0,001$) уменьшение частоты обострения РС с 1,63 в среднем в группе до 0,22 (всего в абсолютных значениях 52 обострения

за предшествующий год и 7 — в той же группе за 1 год лечения), то есть на 86,5%. При этом эффективность лечения, которую оценивали по изменению показателей инвалидизации по шкале EDSS, составила: улучшение — у 56,3%, стабилизация состояния — у 31,25%, ухудшение — у 12,5%. Таким образом, улучшение либо стабилизация состояния пациентов отмечены более чем у 85% пациентов, что сопровождалось не только уменьшением частоты и тяжести обострения заболевания, но и уменьшением частоты либо у некоторых пациентов — устранением ряда инвалидизирующих осложнений [10].

С учетом этих данных сравним расчетный усредненный уровень медицинских и немедицинских расходов на одного больного за 1 и 5 лет при “естественном” течении РС (табл. 7, А) и применении препарата превентивного ряда Копаксона® (табл. 7, Б). При этом в статью немедицинских расходов включена сумма 10000 долларов США в год как ориентировочная оценка доли в ВВП каждого работающего (на одного работающего в России доля ВВП в 1997 г. составляла около 67 млн. руб., то есть с

учетом коэффициента участия работающего в стоимости произведенной продукции 0,75 она составляет 53,6 млн. руб. или, в соответствии со средним курсом доллара США в 1997 г. — около 10000 долларов США).

Расходы на одного больного РС в год составляют примерно 5000 долларов США, за 5 лет — более 25000 долларов США, а с учетом потерь, связанных с прогрессированием инвалидизации и выключением из процесса материального производства (упущенная выгода в производстве ВВП) — примерно до 7500 долларов США за 5 лет. Причем, наряду с увеличением затрат, происходит неуклонное ухудшение КЖ больного. В то же время, при назначении препарата превентивного действия, замедляющего прогрессирование заболевания, уменьшающего частоту обострений РС и тяжесть инвалидизирующих осложнений, несмотря на высокие расходы, связанные с оплатой препарата (11141 доллар США за 1 год, 55705 долларов США — за 5 лет), значительно снижается уровень других медицинских и немедицинских расходов (стоимость госпитализации, средств сим-

Таблица 7. Сравнение уровня медицинских и немедицинских расходов (в долларах США) на одного больного с ремиттирующей формой РС при “естественном” течении болезни и применении препарата превентивного ряда

Статья расходов	1 год	5 лет	КЖ	Работоспособность	Экономические потери, связанные с утратой трудоспособности за 5 лет (упущенная выгода в создании ВВП)	Суммарные медицинские и немедицинские расходы за 5 лет
А. “Естественное” течение заболевания						
Госпитализация и лечение обострения (2 обострения в год)	2391,6	11958,0				
Симптоматическое лечение	1055,3	5276,5				
Реабилитационное лечение	1000,0	5000,0				
Социальные выплаты, связанные с утратой трудоспособности	250,0	1250,0				
Всего	4696,9	23484,5	↓+++	↓+++	50000	73484,5
Б. Использование препарата превентивного ряда (на примере Копаксона)						
Стоимость препарата	11141,0	55505,0				
Госпитализация и лечение обострения (2 обострения в год)	478,3	2391,6				
Симптоматическое лечение	105,1	525,5				
Реабилитационное лечение	500,0	2500,0				
Социальные выплаты, связанные с утратой трудоспособности	Нет					
Всего	12224,4	60922,1	↑+	↑+	10000	70992,1

Экономический эффект — разница между суммарными медицинскими и немедицинскими расходами: 73484,5–70922,1=2562,5 долларов США

птоматического лечения, реабилитационных мероприятий и социальных трансфертов). При этом сохраняется трудоспособность больных при инвалидизации легкой степени (в наших расчетах почти у 80%), стабилизируется либо улучшается КЖ.

Необходимо отметить и то, что сопоставление уровня расходов свидетельствует о возможности достижения экономического эффекта (в наших расчетах составляющего 2562,5 долларов США за 5 лет) при использовании средств превентивной патогенетической терапии РС. Об экономической целесообразности применения препаратов превентивного ряда в лечении РС (на примере длительного использования препаратов интерферона-β) свидетельствуют и опубликованные в последнее время исследования других авторов [20].

Таким образом, при экономическом и фармакоэкономическом анализе современного лечения больных ремиттирующей формой РС установлено:

- уровень медицинских и немедицинских расходов на лечение больных РС высок, а с учетом активно инвалидизирующего характера заболевания и связанных с этим потерь имеет негативное экономическое значение;

- уровень и доля затрат на лекарственные средства в структуре расходов на лечение обострений РС и симптоматическую фармакотерапию в фазе ремиссии в России сопоставимы с аналогичными расходами в странах Европы;

- в стратегии фармакотерапии заболевания важное место должны занимать средства превентивного ряда, использование которых, наряду с лечебной эффективностью, имеет важные как медико-социальные, так и экономические преимущества.

Список литературы

1. Гусев Е.И., Бойко А.Н. Рассеянный склероз: от изучения иммунопатогенеза к новым методам лечения. — М., 2001. — 128 с.
2. Гусев Е.И., Демина Т.Л., Бойко А.Н. Рассеянный склероз. — М., 1997. — 463 с.
3. Гусев Е.И., Дробышева Н.А., Никифоров А.С. Лекарственные средства в неврологии. — М., 1998.
4. Жученко Т.Д., Завалишин И.А. Лечение рассеянного склероза // Неврол. журн. — 1996. — №1. — С.37-43.
5. Жученко Т.Д., Шмидт Т.Е. Копаксон — новое средство для лечения рассеянного склероза // Вестн. практ. неврологии. — 1998. — №4. — С.194-196.
6. Корчагин В.П., Нарожная В.Л. Экономическая оценка от людских потерь // Пробл. прогнозирования. — 1998. — №5. — С.109-120.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — 14-е изд. — М.: Медицина, 2000. — Т.1.
8. Население России 1999: Седьмой ежегодный демографический доклад / Под ред. А.Г. Вишневского — М., 2000.
9. Новик А.А., Ионова Т.И., Кайнд П. Концепция исследования качества жизни в медицине. — СПб: ЭЛБИ, 1999.
10. Рассеянный склероз. Избранные вопросы теории и практики / Под. ред. И.А. Завалишина, В.И. Головкина. — М., 2000. — 639 с.
11. Рецептурный справочник врача-невролога / А.А. Скоромец, А.В. Амелин, М.В. Пчелинцев и др. — СПб., 2000.
12. Шварц Г.Я. Фармакоэкономическое обоснование применения лекарственных препаратов превентивного ряда в лечении больных рассеянным склерозом // Неврол. журн. — 2001. — №1. — С.43-47.
13. Шток В.Н. Фармакотерапия в неврологии. — М.: МИА, 300 с.
14. Comi L., Filippi M. The effect of glatiramer acetate (Copaxone) on disease activity as measured by cerebral MRI in patients with relapsing-remitting MS (RRMS): a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study extended by open-label results // Neurology. — 1999. — V.52, suppl.2. — A289.
15. Hauser S.L. Multiple sclerosis and other demyelinating diseases // Harrison's principles in internal medicine / Eds. K.L. Isselbacher et al. — 13th ed. — N.Y.: McGraw-Hills Inc., 1994. — P.2281-2294.
16. Henriksson F., Johnson B. The economic evaluation and consequences of multiple sclerosis // MSJ. — 2000. — V.7, N1. — P.9-17.
17. Holmes J., Madwick N., Bates D. The cost of multiple sclerosis // Brit. J. Med. Econ. — 1995. — V.8. — P.181-193.
18. Johnson K.P., Brooks B.R., Cohen J.A. et al. Copolymer I reduces rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial // Neurology. — 1995. — V.45. — P.1268-1276.
19. Johnson K.P., Brooks B.R., Cohen J.A. et al. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability // Neurology. — 1998. — V.50. — P.701-708.
20. Kendrick M., Johnson K.P. Long-term treatment of multiple sclerosis with interferon-β may be cost-effective // Pharmacoeconomics. — 2000. — V.18. — P.45-53.
21. Mancardi G.L., Sardanelli F., Parodi R.S. et al. Effect of copolymer-I on serial gadolinium-enhanced MRI in relapsing-remitting multiple sclerosis // Pharmacoeconomics. — 1998. — V.5. — P.1127-1133.
22. Milo R., Panitch H. Glatiramer acetate or interferon-β for multiple sclerosis? // CNS Drugs. — 1999. — V.11. — P.289-306.
23. Murphy N., Confavreux C., Haas J. et al. Economic evaluation of multiple sclerosis in UK, Germany and France // Pharmacoeconomics. — 1998. — V.5. — P.607-622.
24. Paty D.W., Li D.K.B. The UBC MS/MRI Study Group et al. Interferon-beta Ib is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analyses results of a multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled trial // Neurology. — 1993. — V.43. — P.662-667.
25. Poser S., Kurtzke J.F., Poser W. et al. Survival in multiple sclerosis // J. Clin. Epidemiol. — 1989. — V.42. — P.159-168.
26. The INFB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon-beta Ib in the treatment of multiple sclerosis: Final outcome of the randomized controlled trial // Neurology. — 1995. — V.45. — P.1277-1285.