

Анализ полезности затрат применения современных атипичных антипсихотиков у больных шизофренией

Зырянов С.К.¹, Белоусов Д.Ю.², Афанасьева Е.В.², Ефремова Е.А.²

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, г. Москва,

²ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва

Резюме. Цель анализа – сравнить экономическую эффективность и влияние на качество жизни современных атипичных антипсихотиков в терапии больных шизофренией. Для сравнительного анализа были выбраны следующие препараты: кветиапина фумарат, азеналин, палиперидона пальмитат, рисперидон пролонгированного действия. Был проведен анализ рандомизированных контролируемых клинических исследований, изучавших эффективность и безопасность перечисленных препаратов сравнения при терапии шизофрении. Фармакоэкономический анализ был рассчитан с точки зрения перспективы российской системы здравоохранения.

При анализе данных о средней рыночной стоимости современных атипичных антипсихотиков была использована база данных аналитической компании IMS Health за первое полугодие 2013 г. По Стандартам оказания медицинской помощи были рассчитаны прямые медицинские затраты на лечение больных шизофренией и официальных тарифов. Проведенный модельный фармакоэкономический анализ препаратов сравнения показал, что кветиапина фумарат имеет наименьшую среднюю суточную стоимость, наибольшую стоимость лечения неблагоприятных побочных реакций, наименьшую общую стоимость лечения в год. Наибольшее клиническое значение для утилиты состояния здоровья (QALY) у больных шизофренией имеют течение заболевания и развитие неблагоприятных побочных реакций. Кветиапина фумарат имеет наилучший показатель полезности затрат. Анализ чувствительности подтвердил полученные результаты.

Ключевые слова: шизофрения, фармакоэкономика, анализ полезности затрат, кветиапина фумарат, азеналин, палиперидона пальмитат, рисперидон пролонгированного действия.

Cost-utility analysis of modern atypical antipsychotics in patients with schizophrenia

Zyryanov S.K.¹, Belousov D.U.², Afanasyeva E.V.², Efremova E.A.²

¹ Russian National Research Medical University named after NI Pirogov, Moscow

² Center of Pharmacoeconomics and Outcomes Research, Moscow

Summary. The aims of this analysis were to compare the economical effectiveness and impact on quality of life the modern atypical antipsychotics in patients with schizophrenia. For comparison were selected the following drugs: quetiapine fumarate, asenapine, paliperidone palmitate, long-acting risperidone. Analysis conducted to compare randomized controlled clinical studies examining the efficacy and safety of these medications. The perspective of this analysis was Russian healthcare system. The average market value costs of modern atypical antipsychotics were calculated from IMS Health database for the first half of 2013. Official standards and tariffs of medical care were used to calculate direct medical costs. Pharmacoeconomic analysis of this model showed that quetiapine fumarate has the lowest average daily cost, the highest cost of treating adverse drug reactions, the lowest total average cost of treatment per year. Sensitivity analysis confirmed these results.

Key words: schizophrenia, pharmacoeconomics, cost-utility analysis, quetiapine fumarate, asenapine, paliperidone palmitate, long-acting risperidone.

Введение

Шизофрения – это одно из наиболее распространенных психических расстройств, характеризующееся сочетанием продуктивной и негативной симптоматики, поведенческих и когнитивных нарушений, приводящее к неблагоприятным социальным и экономическим последствиям [59].

Болезнь характеризуется хроническим характером заболевания или течением с частыми обострениями с длительными госпитализациями, нарастающими изменениями личности и высоким уровнем инвалидизации, более высокой частотой соматических сопутствующих заболеваний и

меньшей продолжительностью жизни пациентов, чем в популяции [42, 54].

Распространенность шизофрении составляет около 1% (0,77-0,85%) населения земного шара [56].

Наибольшие показатели болезненности имеют Швеция – 1,7%, Ирландия – 1,2%; Россия – 0,82%, США – 0,72%; наименьшие: Гана, Ботсвана, Тайвань – менее 0,5%. Шизофрения в возрастных группах распределяется следующим образом: в возрасте 25-44 лет – 11%; 18-24 лет – 0,8%; дети до 12 лет – 0,02-0,04%. Соотношение шизофрении у мужчин и женщин проявляется следующим образом: 0,77% – мужчины, 0,82% – женщины [56].

Больные шизофренией занимают почти половину всех стационарных психиатрических коек и составляют 16% от всех психиатрических пациентов [45].

Заболеваемость населения в России с диагнозом шизофрения, шизоаффективные психозы, шизотипическое расстройство, аффективные психозы с неконгруэнтным аффектом бредом, установленным впервые в жизни, составляла в 2010 году 8,4 на 100 тыс. населения (12 тыс. человек). Численность больных, состоящих на учёте в лечебно-профилактических учреждениях, составляла 475,3 тыс. больных (332,6 на 100 тыс. населения) [43].

Около 14% больных не попадают в поле зрения психиатра [56].

Более 60% больных психическими расстройствами трудоспособного возраста являются инвалидами. Около 15% от всех больных с шизофренией трудоспособного возраста, состоящих под диспансерным наблюдением, попадают в группу пациентов с неустойчивой трудовой адаптацией (частая смена мест работы, частые и длительные перерывы в трудовой деятельности с тенденцией к снижению профессионального уровня). Длительность такого этапа у этих больных до момента оформления ими инвалидности колеблется от 3 до 10 и более лет [54]. Безработица больных превышает таковую в общей популяции населения на порядок. Социальная, трудовая и бытовая несостоятельность больных является следствием проявления не только самого заболевания, но и нежелательных эффектов терапии, снижения комплаентности к лечению и стигматизации болезни [38].

Всё это серьёзным бременем ложится на экономику любой страны. Так, социально-экономическое бремя шизофрении в 2009 году в России составило 196,7 млрд. руб. или 0,5% внутреннего валового продукта (ВВП) [45].

90% медицинских прямых затрат составляют расходы, связанные с госпитализацией. Наиболее «ресурсоёмким» является лечение часто госпитализируемых больных (не реже 1 раза в год на протяжении последних 3-5 лет), поэтому необходимо принимать меры для снижения частоты и длительности госпитализаций, что в свою очередь поможет значительно сократить медицинские издержки [45].

Социальные издержки в суммарном бремени шизофрении в 2,6 раз превышают размер прямых медицинских затрат. Основные социальные затраты приходятся на пациентов, признанных инвалидами. В этом случае пациент перестаёт работать, и его родственники в большинстве случаев вынуждены оставить работу, посвятив себя заботе о больном [45].

Доминирование доли социальных издержек в общем бремени шизофрении подчёркивает общественную значимость проблемы и свидетельствует о необходимости повышения эффективности терапии и социальной реабилитации больных [45].

Для снижения бремени шизофрении в краткосрочной перспективе необходим дифференциро-

ванный целевой подход к наиболее затратным категориям пациентов. При этом необходимо использовать комплексный биопсихосоциальный подход к лечению, включающий рациональную фармакотерапию с использованием инновационных лекарственных средств, которые обеспечат приверженность к терапии и восстановление социального функционирования, в сочетании с психотерапией и социальной работой с пациентами [45].

Снижение бремени болезни возможно при реструктуризации психиатрического бюджета за счёт перераспределения средств с госпитального звена на амбулаторный в пользу препаратов с доказанным ресурсосберегающим эффектом в сочетании с психосоциальной работой [45].

Для лечения шизофрении требуется долговременная индивидуальная медикаментозная терапия, которая должна стремиться обеспечить баланс между эффективностью и переносимостью. Низкий комплаенс при лечении шизофрении по-прежнему остаётся в центре внимания многих специалистов. К факторам, которые могут влиять на комплаентность, относятся эффективность проводимой терапии, побочные действия, критичность к заболеванию и режим приёма препаратов [14]. Так, при приёме пероральных антипсихотиков несоблюдение режима приёма препарата встречается примерно в половине случаев [14], а частичное несоблюдение терапевтического режима наблюдается даже чаще [5]. Показано, что более чем у 35% больных в течение первых недель лечения возникают проблемы с соблюдением назначенной терапии, а после двух лет лечения полностью комплаентными остаются только 25% пациентов [26]. Несоблюдение режима лечения увеличивает риск обострений и повторных госпитализаций [17, 25, 35]. Риск повторной госпитализации в течение двух лет достаточно высок и составляет 40-60% [56]. Также некомплаентность приводит к недостаточному ответу на лечение [20], агрессивному поведению [1], суициду [7], часто коррелирует с употреблением наркотических препаратов [2].

Именно поэтому одним из направлений совершенствования медикаментозного лечения шизофрении является поиск более удобных вариантов приёма лекарств. Создание пролонгированных форм медикаментов, которые нужно принимать один раз в сутки, можно вводить внутримышечно 1-2 раза в месяц или сублингвально в виде быстродиспергируемой лекарственной формы, считается положительным фактором для увеличения приверженности пациентов к терапии, а, следовательно, и для результата лечения [46, 55].

В свою очередь, нераспознанный пропуск приёма препарата может приводить к ложному впечатлению о неэффективности терапевтического режима. Препараты пролонгированного действия способствуют увеличению степени приверженности терапии, обеспечивают постоянство концентрации препарата в плазме крови и позволяют уменьшить число рецидивов у пациентов [32].

Появление в начале 60-х годов XX века традиционных нейролептиков в депо-формах позволило улучшить комплаентность, однако эти препараты не оказывали существенного влияния на негативную симптоматику, а экстрапирамидная симптоматика и увеличение уровня пролактина ограничивали их использование. В дальнейшем, после многих лет исследований, появились инъекционные и пероральные атипичные антипсихотики длительного действия. Однако, несмотря на очевидные преимущества над традиционными нейролептиками (лучшей переносимости, в частности, они реже вызывают экстрапирамидные расстройства) приём атипичных антипсихотиков чаще ассоциируется с повышением массы тела и метаболическими побочными эффектами, частота которых варьирует между препаратами.

В настоящее время атипичные антипсихотики рассматриваются как препараты первого выбора в лечении шизофрении, однако их применение в реальной клинической практике ограничивается их относительно высокой стоимостью по сравнению с типичными.

В ходе ряда российских исследований фармакоэкономической эффективности атипичных антипсихотиков, основанных на результатах проспективных, рандомизированных и контролируемых клинических исследований, показано, что применение данного класса препаратов является экономически эффективным, т.к. позволяет не только снизить частоту рецидивов и повторных госпитализаций пациентов с шизофренией, но и в ряде случаев улучшить социальное функционирование таких больных [38-40, 49].

Арсенал используемых в современной клинической практике пролонгированных атипичных антипсихотиков определяет актуальность проблемы выбора оптимального средства для фармакотерапии больных шизофренией. Однако решение этого вопроса представляется сложной задачей.

Внутри группы атипичные антипсихотики различаются между собой по профилю эффективности и безопасности, а также способности влиять на социальное функционирование пациентов [38]. Показатели эффективности, переносимости и простоты применения антипсихотиков существенно влияют на степень приверженности пациента к проводимой терапии, что, в свою очередь, коррелирует с частотой обострений шизофрении и связанных с ними госпитализаций [28].

До сих пор существует лишь несколько убедительных доказательств более высокой фармакоэкономической эффективности при лечении новыми антипсихотиками [38-40, 49].

В последнее время в России регуляторные органы требуют не только подтверждение клинической эффективности и безопасности, но и фармакоэкономической целесообразности применения препаратов. Рациональная и фармакоэкономически эффективная лекарственная терапия шизофрении позволит не только снизить прямые затраты на лечение данного заболевания, но и улучшить значения индикаторных социальных

показателей, таких как качество жизни больных [38].

В связи с этим возникает необходимость восполнения дефицита научной информации в аспекте сравнительных характеристик современных атипичных антипсихотиков, в том числе и клинико-экономических.

Цель исследования

Целью исследования было сравнить клинико-экономическую эффективность и влияние на качество жизни современных атипичных антипсихотиков у больных шизофренией.

Методология исследования

Целевой популяцией анализа являлись пациенты в возрасте старше 18 лет с верифицированным диагнозом шизофрении, находящиеся в стадии ремиссии.

Сравниваемыми терапевтическими альтернативами были современные атипичные антипсихотики. При выборе препаратов сравнения мы ориентировались на:

- современные препараты;
- доказанную клиническую эффективность и безопасность.
- Были отобраны следующие препараты сравнения:
- Сероквель[®] Пролонг (кветиапина фумарат, таблетки пролонгированного действия);
- Сафрис[®] (азенапин);
- Ксеплион (палиперидона пальмитат);
- Рисполепт Конста[®] (рисперидон, порошок для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия).

При анализе данных о средней рыночной стоимости современных атипичных антипсихотиков была использована база данных аналитической компании IMS Health за первое полугодие 2013 г. [10].

Был проведён анализ рандомизированных контролируемых клинических исследований, изучавших эффективность и безопасность перечисленных препаратов сравнения при терапии шизофрении. Нами был проведён анализ литературных источников, посвящённых клиническим и фармакоэкономическим исследованиям по шизофрении в следующих базах данных: PubMed, Current Contents, EMBASE, the Cochrane Database of Systematic Reviews, cyberleninka.ru, elibrary.ru. Ключевыми словами для поиска информации были следующие: *pharmacoeconomics, cost-utility, QALY, schizophrenia, PANSS, effectiveness, safety, atypical antipsychotic, relapse, фармакоэкономика, фармакоэкономический анализ, клинико-экономический анализ, шизофрения, атипичные антипсихотики, безопасность, эффективность, обострение, рецидив*.

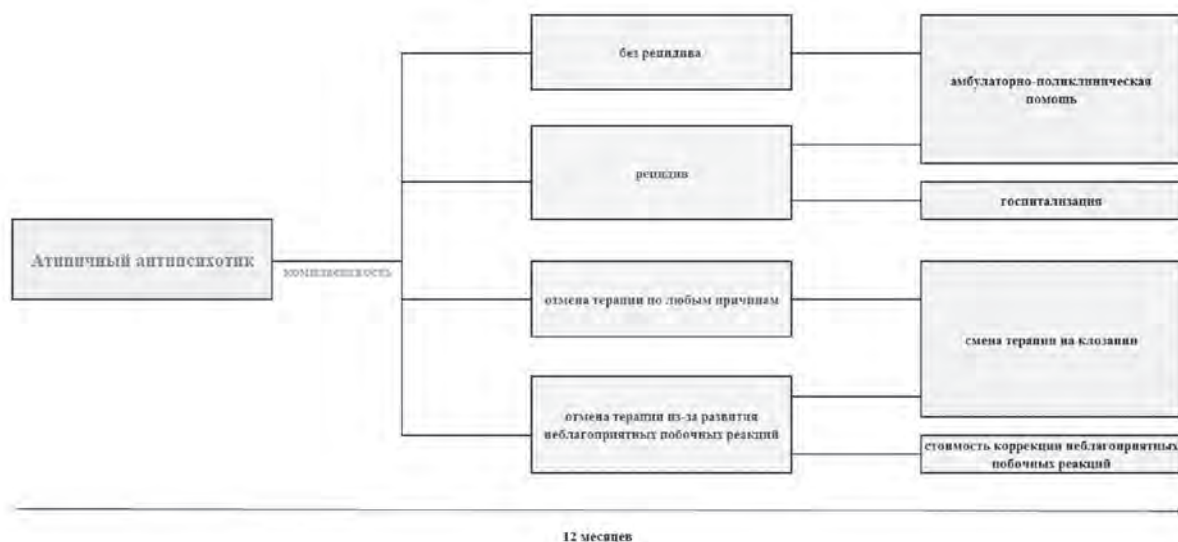


Рис. 1. Схема фармакоэкономического исследования препаратов сравнения

Фармакоэкономический анализ был рассчитан с точки зрения перспектив российской системы здравоохранения.

Временной горизонт моделируемого периода охватывает интервал равный 12 месяцам.

При проведении фармакоэкономического анализа был использован Отраслевой стандарт «Клинико-экономического исследования» [50], который включал моделирование, анализ затрат, полезности затрат (CUA), фармакоэкономической целесообразности и чувствительности полученных результатов.

В фармакоэкономическом анализе было использовано математическое моделирование. Схема фармакоэкономического исследования показана на рис. 1.

Предполагалось, что взрослые пациенты с верифицированным диагнозом шизофрении, находящиеся в стадии ремиссии, начинают долгосрочную терапию одним из изучаемых современных атипичных антипсихотиков. В ходе курса терапии для каждого препарата регистрируется набор параметров клинической эффективности и безопасности.

По Стандартам оказания медицинской помощи [57, 58] были рассчитаны прямые медицинские затраты на лечение больных шизофренией, включающие следующие компоненты:

- стоимость основной фармакотерапии. В качестве цен на препараты сравнения были использованы средние цены за первое полугодие 2013 г. по данным IMS Health;
- стоимость коррекции НПП;
- стоимость амбулаторных визитов и госпитализаций, включая стоимость всех предусмотренных стандартами лечебно-диагностических мероприятий.

Анализ полезности затрат (Cost-Utility Analysis / CUA). Показатель полезности затрат (Cost-Utility

Ratio / CUR) был оценён посредством расчёта индексов QALY (Quality Adjusted Life Years).

Средние значения для утилиты состояния здоровья рассчитывались на основании:

- течения заболевания [4];
- стабильное течение,
- рецидив без госпитализации,
- рецидив с госпитализацией;
- развития неблагоприятных побочных реакций:
- акатизия [18],
- паркинсонизм [18],
- ортостатическая гипотензия [18],
- седация / сомнолентность [33],
- экстрапирамидная симптоматика [18],
- tardивная дискинезия [18],
- увеличение массы тела \square 7% [18],
- сахарный диабет II типа [16, 37].

Анализ чувствительности (Sensitivity Analysis / SA) полученных результатов был рассчитан чередой изменений таких показателей как:

- среднесуточная доза препаратов сравнения;
- стоимость за 1 мг препаратов сравнения.

Дисконтирование стоимости медицинских услуг, препаратов, исходов заболевания, побочных эффектов терапии и результатов не производилось, т.к. временной горизонт анализа не превышал 12 месяцев [65].

Все расчёты выполнены в рублёвых ценах 2013 года (условный курс руб./\$ США = 30,8 руб. за 1\$ США).

Окончательные данные выражены в показателях CUR.

Все экономические расчёты выполнены в программе MS Excel, 2010, и представлены в виде разработанной математической модели, данные которой доступны и прозрачны для анализа.

Основные результаты Анализ прямых медицинских затрат

Стоимость препаратов сравнения была рассчитана исходя из средней суточной дозировки, взятой из клинических исследований [8, 12, 15, 29]. Для каждого лекарственного средства по данным о полном объёме тендерных закупок в РФ за 1 полугодие 2013 г. рассчитана средняя цена 1 мг активного вещества [10]. Было выявлено, что наименьшей средней суточной стоимостью обладает Сероквель[®] Пролонг (табл. 1).

Таблица 1. Расчёт средней суточной дозы препаратов сравнения [8, 10, 12, 15, 29]

Препарат	Среднесуточная доза, мг	Стоимость среднесуточной дозы, руб.	Источник
Сероквель [®] Пролонг тб. пролонг. дейст. пп/об бл. (кветиапина фумарат)	669,00	253,26	[29]
Сафрис [®] тб. подъязычные бл. (азенапин)	17,60	371,79	[12]
Ксеплион сусп. в/м пролонг дейст. шприц с иглами (палиперидона пальмитат)	2,72*	487,14	[8]
Рисполепт Конста [®] пор д/сусп. в/м пролонг. фл шпр иглы (рисперидон)	1,43*	334,28	[15]

Примечание: * – среднее количество дней в мес. = 30,4 дня.

Для анализа затрат, понесённых медицинским учреждением при проведении диагностики и лечения заболевания, по Стандартам оказания медицинской помощи больным шизофренией [57] была разработана таблица учёта объёма медицинской помощи пациенту, включавшая данные обо всех элементах лечебно-диагностического процесса, в том числе о продолжительности лечения (койко-день), проведённых лабораторно-инструментальных исследованиях, консультациях специалистов с учётом кратности выполнения услуг, лечения с учётом доз и способов введения препаратов и т.д.

Наложение на данную таблицу тарифов медицинских услуг и стоимости лекарственных препаратов позволило определить реальную стоимость оказанной медицинской помощи у больных шизофренией в период обострения (рецидива) заболевания.

Непрямые медицинские и косвенные немедицинские затраты в данном исследовании не учитывались.

При определении прямых медицинских затрат у пациентов за 1 год была учтена стоимость

стационарного и амбулаторно-поликлинического этапов лечения.

По Стандарту специализированной медицинской помощи при шизофрении, острой (подострой) фазы, с резистентностью, интолерантностью к терапии в условиях стационара [57] была рассчитана **общая стоимость госпитализации**, которая составила **152 652 рубля за 60 койко-дней (2 544 рубля в сутки)**. Наибольшие затраты приходятся на койко-дни.

При расчёте цен на услуги были использованы Тарифы на медицинские услуги МГФОМС за 2013 г. [48, 60], а при их отсутствии Прейскурант на платные медицинские услуги ФГБУ «МНИИП» МЗ РФ, г. Москва за 2013 г. [52], Прейскурант на платные медицинские услуги ФГБУ «НЦПЗ» РАМН, г. Москва за 2013 г. [53], Прейскурант Клинического центра Первого МГМУ им. И.М. Сеченова на платные медицинские услуги за 2013 г. [51]. Цены на лекарства были взяты из списка ЖНВЛП за 2013 г., включая НДС [41], а при их отсутствии брались оптовые цены из аналитического сайта ФАРМ-индекс за 2013 г. [61].

Расчёт стоимости амбулаторно-поликлинической помощи производили по тарифам МГФОМС за 2013 г. [60], по которым диспансерный приём участкового врача-психиатра составляет 92,28 рублей (табл. 2).

Таблица 2. Стоимость амбулаторного лечения

Показатели	Сероквель [®] Пролонг	Сафрис [®]	Ксеплион	Рисполепт Конста [®]
Количество посещений в год, раз	12	12	14*	26**
Стоимость 1 посещения, руб.	92,28р.			
Стоимость посещений в год, руб.	1 107,36р.	1 107,36р.	1 291,92р.	2 399,28р.

Примечания: * – инъекция 1 раз в месяц; ** – инъекция 2 раза в месяц.

Анализ эффективности терапии ставит перед собой задачу поиска показателей эффективности, удовлетворяющих целям данного фармакоэкономического исследования, а также получения данных, характеризующих анализируемые антипсихотики с позиций выбранных показателей эффективности.

Основные конечные точки анализа эффективности атипичных антипсихотиков:

1. первичные конечные точки:
 - а. процент пациентов без рецидива;
- вторичные конечные точки:
 - а. время до развития 1-го рецидива;
 - б. процент пациентов, у которых была отменена терапия (обрыв терапии) по любым причинам;
 - с. отмена терапии из-за развития неблагоприятных лекарственных реакций;

Таблица 3. Пациенты, у которых произошёл рецидив, %

Торговое название	Средняя длительность исследования, дни	Рецидив, %	Вероятность развития в течение 12 мес.	Источник
СероквельО Пролонг	168,00	10,7	0,2323	[29]
Сафрис®	182,00	12,1	0,2425	[12]
Ксеплион	168,00	10,0	0,2171	[8]
Рисполепт Конста®	364,80	15,3	0,1530	[44]

Таблица 4. Время до развития первого рецидива, дни

Торговое название	Дни	Источник
СероквельО Пролонг	117,45	[29]
Сафрис®	117,45	Допущение: как у СероквельО Пролонг
Ксеплион	171,00	[6]
Рисполепт Конста®	154,00	[44]

Таблица 5. Вероятность отмены терапии по любой причине

Торговое название	Вероятность	Источник
СероквельО Пролонг	0,117	[29]
Сафрис®	0,304	[12]
Ксеплион	0,300	[6]
Рисполепт Конста®	0,243	[44]

Таблица 6. Вероятность отмены терапии из-за развития неблагоприятных побочных реакций

Торговое название	Вероятность	Источник
СероквельО Пролонг	0,015	[24]
Сафрис®	0,065	[12]
Ксеплион	0,020	[6]
Рисполепт Конста®	0,025	[44]

Таблица 7. Вероятность госпитализации или амбулаторно-поликлинического лечения вследствие развития рецидива

Торговое название	Госпитализация	Амбулаторное лечение	Источник
СероквельО Пролонг	0,000	1,000	[29]
Сафрис®	0,060	0,940	[31]
Ксеплион	0,110	0,890	[13]
Рисполепт Конста®	0,138	0,862	[44]

Таблица 8. Вероятность приверженности терапии

Торговое название	Вероятность	Источник
СероквельО Пролонг	0,9475	[24]
Сафрис®	0,9475	Допущение: как у СероквельО Пролонг
Ксеплион	0,8720	[23]
Рисполепт Конста®	0,7570	[44]

d. госпитализация вследствие развития рецидива (обострения) или амбулаторно-поликлиническое лечение;

e. приверженность терапии по данным клинических исследований.

Из отобранных для анализа клинических исследований [6, 8, 12, 24, 29, 31, 44] была выявлена эффективность препаратов сравнения (табл. 3-8).

Также была оценена приверженность (комплаентность) пациентов лечению, данные о которой были взяты из клинических исследований (табл. 8) [23, 24, 44].

Из отобранных для анализа рандомизированных клинических исследований [3, 6, 9, 11, 15, 21, 24, 27] были выявлены неблагоприятные побочные реакции препаратов сравнения и рассчитана стоимость их лечения (табл. 9, 10).

Таблица 10. Стоимость лечения неблагоприятных побочных реакций на 1 пациента

Препарат	Затраты, руб.
СероквельО Пролонг	1 053,18р.
Ксеплион	799,41р.
Рисполепт Конста®	760,66р.
Сафрис®	749,30р.

Как видно из табл. 10, наибольшую стоимость лечения НПР имеет СероквельО Пролонг.

Данные исследований показывают, что смена антипсихотической терапии является рутинной практикой. Данный факт обусловлен развитием клинического ухудшения, либо развитием непереносимых побочных эффектов. Неслучайно, в современных клинических исследованиях применения антипсихотиков при длительной терапии одним из основных критериев эффективности является показатель выбывания – произошла отмена терапии, выражающийся в длительности лечения и числе оставшихся на терапии пациентов.

Мы сделали допущение, что если терапия потерпела неудачу (табл. 6), то пациентов переводили на лечение клозапином (отечественным генериком Азалептином) [27], т.к. он является единственным препаратом, показанным для резистентных к предшествующей терапии пациентам. Тактика перевода резистентных пациентов на высокие дозы типичных нейролептиков или «коктейль» из типичных нейролептиков и атипичных антипсихотиков клинически и экономически не оправдана [42].

Таблица 9. Частота развития и стоимость лечения неблагоприятных побочных реакций на 1 пациента

Неблагоприятные побочные реакции	Частота развития			
	СероквельÒ Пролонг	СафрисÒ	Рисполепт КонстаÒ	Ксеплион
Стабильное течение без НПР	0,305	0,350	0,476	0,440
Все случаи НПР	0,695	0,650	0,524	0,560
Серьёзные НПР	0,044	0,060	0,086	0,120
НПР, приведшие к отмене терапии	0,064	0,050	0,013	0,002
Ажитация	0,037	0,090		0,030
Акатизия	0,018	0,050	0,110	0,950
Акне			0,020	
Бессонница	0,075	0,200		0,070
Боль			0,010	
Боль в верхних конечностях			0,020	
Гиперпролактинемия		0,040		0,009
Гиперсаливация			0,010	
Головная боль	0,097	0,080	0,071	0,060
Головокружение	0,014		0,110	0,030
Депрессия				0,030
Диарея	0,017			
Дискомфорт в желудке	0,014			
Диспепсия	0,046		0,060	
Дистония (ятрогенная)		0,040		
Запор	0,064		0,070	
Зубная боль			0,030	
Инфекции				0,190
Кашель			0,020	
Летаргия	0,006			
Лихорадка			0,010	
Мышечная ригидность		0,030		
Назофарингит				0,060
Оральная гипестезия		0,110		
Ортостатическая гипотензия	0,074		0,080	
Паркинсонизм		0,080	0,150	
Периферические отеки			0,030	
Постпрандиальная гликемия	0,087	0,010		
Постуральная гипотензия	0,027			
Рвота	0,034	0,010		
Сахарный диабет 2 типа	0,017	0,035	0,054	0,009
Седация / сонливость	0,124	0,075	0,100	
Снижение ДАД	0,014			
Снижение массы тела			0,010	
Снижение САД	0,011			
Сухость во рту	0,121		0,070	
Тардивная дискинезия	0,002			0,003
Тахикардия	0,029			0,010
Тошнота	0,055		0,040	
Тревога		0,050		
Тремор			0,065	0,082
Увеличение массы тела > 7%	0,137	0,050	0,087	0,060
Увеличение ЧСС	0,036			
Усиление психотических симптомов		0,030		0,060
Усталость	0,029			
Экстрапирамидальные симптомы	0,075			0,060

Таблица 11. Стоимость лечения после отмены предшествующей терапии в год на одного пациента

Показатели	СероквельО Пролонг	Сафрис®	Ксеплион	Рисполепт Конста®
Вероятность отмены 1-й линии терапии	0,117	0,304	0,300	0,243
Длительность 1-й линии терапии замены, дни	247,55	247,55	194,00	211,00
Клозапин, руб./год в качестве 2-й линии терапии	868,90 р.	2 257,66р.	1 746,00 р.	1 538,19 р.
Анализ крови, раз/год	22,1	22,1	20,2	20,8
Анализ крови, руб./год	7 533,94 р.	7 533,94 р.	6 881,70 р.	7 088,76 р.
Вероятность неэффективности клозапина в качестве терапии 2-й линии *	0,379			
Частота госпитализации на клозапине *	0,052			
Стоимость госпитализации при переключении, руб.	7 937,89 р.			
Всего за год, руб.	15 801,15 р.	16 327,48р.	15 481,33р.	15 609,63р.

Примечание: * – взято из исследования CATIE [22].

Таблица 12. Стоимость терапии неблагоприятных побочных реакций при переключении на клозапин

Неблагоприятные побочные реакции	Частота	На 1 чел.
увеличение массы тела ³ 7% *	0,0273	2,93р.
сахарный диабет 2 типа **	0,0157	176,03р.
Всего за год, руб.		178,95р.

Примечания: * – взято из исследования CATIE [22];
** – Leslie D.L., 2004 [19].

Таблица 13. Общая стоимость смены терапии на клозапин

Препарат	СероквельО Пролонг	Сафрис®	Ксеплион	Рисполепт Конста®
ИТОГО, руб.	15 980,10р.	16 506,44р.	15 660,28р.	15 788,58р.

Таблица 14. Стоимость лечения шизофрении препаратами сравнения в год на одного пациента

Показатели	СероквельО Пролонг	Сафрис®	Ксеплион	Рисполепт Конста®
Стоимость препаратов сравнения				
Ср. стоимость в сутки на 1 больного, руб.	253,26р.	371,79р.	487,14р.	334,28р.
Время до развития 1-го рецидива, дни	117,45	117,45 *	171,00	154,00
Вероятность приверженности терапии	0,9475	0,9475 *	0,8720	0,7570
Итого до развития 1-го рецидива:	28 183,82р.	41 374,30р.	72 638,18р.	38 969,56р.
Вероятность отмены терапии	0,117	0,304	0,300	0,243
Продолжили терапию после рецидива	0,883	0,696	0,700	0,757
Длительность назначения препаратов после рецидива, дни	246,55	246,55	193,00	210,00
Итого после развития 1-го рецидива:	55 135,75р.	63 798,82р.	65 812,40р.	53 140,31р.
Всего за 12 мес., руб.	83 319,57р.	105 173,12р.	138 450,58р.	92 109,88р.
Стоимость стационарного лечения				
Круглосуточный стационар, руб./сут.	2 544,20р.			
Круглосуточный стационар, дни	60			
Вероятность госпитализации после развития рецидива	0,000	0,060	0,110	0,138
Итого стоимость в круглосуточном стационаре, руб.	- р.	9 159,11р.	16 791,70р.	21 065,95р.
Всего за 12 мес., руб.	- р.	9 159,11р.	16 791,70р.	21 065,95р.
Стоимость амбулаторно-поликлинической помощи				
Приём врача-психиатра участкового диспансерный, амбулаторный	92,28р.			
Количество посещений в год, раз	12	12	14	26
Вероятность амбулаторно-поликлинического лечения после развития рецидива	1,000	0,940	0,890	0,862
Всего за 12 мес., руб.	1 107,36р.	1 040,92р.	1 149,81р.	2 068,18р.
Стоимость терапии НПП				
Всего за 12 мес., руб.	1 053,18р.	749,30р.	799,41р.	760,66р.
Стоимость переключения из-за отмены терапии, развития НПП или других причин				
Всего за 12 мес., руб.	15 980,10р.	16 506,44р.	15 660,28р.	15 788,58р.

Примечания: * – допущение: как и у Сероквеля^О Пролонг; НПП – неблагоприятные побочные реакции.

Таблица 15. Общая годовая стоимость лечения больных шизофренией препаратами сравнения, включая переключение на клозапин

Затраты	СероквельО Пролонг	Сафрис®	Ксеплион	Рисполепт Конста®
Стоимость препаратов сравнения	83 319,57р.	105 173,12р.	138 450,58р.	92 109,88р.
Стоимость лечения в стационаре	- р.	9 159,11р.	16 791,70р.	21 065,95р.
Стоимость амбулаторно-поликлинической помощи	1 107,36р.	1 040,92р.	985,55р.	2 068,18р.
Стоимость терапии НПР	1 053,18р.	749,30р.	799,41р.	760,66р.
Стоимость переключения из-за отмены терапии, развития НПР или других причин	15 980,10р.	16 506,44р.	15 660,28р.	15 788,58р.
ВСЕГО за 12 мес., руб.	101 460,21р.	132 628,88р.	172 687,53р.	131 793,25р.

Примечание: НПР – неблагоприятные побочные реакции.

Средняя суточная доза клозапина взята из Стандартов помощи больным шизофренией [57], которая составляет 300 мг/сут (стоимость 30 руб./сут) [61].

У клозапина существует риск развития нейтропении и агранулоцитоза, поэтому необходимо постоянно проводить анализы крови: до начала лечения и затем в период лечения необходимо регулярно определять число лейкоцитов и, желательнее, абсолютное число нейтрофилов (еженедельно на протяжении первых 18 недель, в дальнейшем не реже 1 раза в месяц на протяжении всего курса и спустя 1 месяц после окончания лечения). Стоимость анализа крови составляет 341,04 руб. [60].

Стоимость лечения клозапином при переключении после отмены предшествующей терапии показана в табл. 11.

Кроме того, применение клозапина ведёт к развитию ряда побочных эффектов, частота и стоимость некоторых из них показана в табл. 12.

Общая стоимость смены терапии на клозапин представлена в табл. 13. Наибольшими затратами характеризуется предшествующая терапия препаратом Сафрис[®].

Используя полученные данные (табл. 1-13) мы рассчитали стоимость лечения шизофрении исследуемыми препаратами в год на 1 пациента (табл. 14).

Общая годовая стоимость лечения препаратами сравнения, включая переключение на клозапин, показана в табл. 15 – наименьшая у СероквельО Пролонг.

Анализ полезности затрат

Фармакоэкономический анализ альтернативных терапевтических вмешательств у больных шизофренией на основе оценки качества жизни и/или связанной с ней полезности позволяет оценить одновременное влияние ряда взаимосвязанных факторов, влияющих на результат терапии: купирующий и профилактический (противорецидивный) эффекты;

неблагоприятные побочные реакции;

субъективная удовлетворённость терапией и приверженность к ней пациента [30, 42].

Так как у сравниваемых стратегий лечения шизофрении разные показатели качества жизни был проведён анализ показателя полезности за-

трат (cost-utility ratio – CUR) для каждого препарата сравнения. Величину полезности определяли с помощью индекса связанного со здоровьем качества жизни (HRQoL – health-related quality of life) – общая мера, направленная на отображение социальных, психологических и физических функций. Наилучшей стратегией считалась та, у которой был наименьший показатель CUR, рассчитанный по следующей формуле:

$$CUR = DC \div Ut, \text{ где}$$

DC – прямые медицинские затраты на лечение 1 больного;

Ut – показатель полезности или утилитарности, выраженный в QALY;

QALY – годы качественной сохранённой жизни – Quality Adjusted Life Years.

Индексы QALY для разных состояний здоровья больных шизофренией показаны в табл. 16 [4, 16, 18, 33, 37].

Таблица 16. Индексы QALY для разных состояний здоровья больных шизофренией [4, 16, 18, 33, 37]

Показатели	Значения
Течение заболевания	
Стабильное течение без НПР	0,919
Рецидив без госпитализации	0,762
Рецидив с госпитализацией	0,604
Неблагоприятные побочные реакции	
Акатизия	0,898
Паркинсонизм	0,888
Ортостатическая гипотензия	0,912
Седация / сомнолентность	0,905
Экстрапирамидная симптоматика	0,888
Тардивная дискинезия	0,857
Увеличение массы тела ³ 7%	0,959
Сахарный диабет II типа	0,810

Индексы QALY, рассчитанные на основании частоты развития неблагоприятных побочных реакций у препаратов сравнения (табл. 9, 16) и умноженные на значения QALY для разных состояний здоровья больных шизофренией, показаны в табл. 17.

Таблица 17. Индексы QALY, рассчитанные на основании частоты развития неблагоприятных побочных реакций

Неблагоприятная побочная реакция	СероквельО Пролонг	Сафрис®	Ксеплион	Рисполепт Конста®
Акатизия	0,016	0,045	0,853	0,099
Седация / сомнолентность	0,112	0,067	1,000 *	0,091
Экстрапирамидная симптоматика	0,067	0,133	0,053	1,000 *
Тардивная дискинезия	0,002	1,000 *	0,002	1,000 *
Увеличение массы тела ³ 7%	0,131	0,048	0,058	0,083
Сахарный диабет II типа	0,064	0,028	0,007	0,043
Паркинсонизм	1,000 *	0,071	0,073	0,133
Ортостатическая гипотензия	0,067	1,000 *	1,000 *	0,073
QALYНПР	0,182	0,299	0,381	0,315

Примечание: * – НПР не было, соответственно индекс принят за 1.

Таблица 18. Индексы QALY, рассчитанные на основании течения заболевания

Течение	СероквельО Пролонг	Сафрис®	Ксеплион	Рисполепт Конста®
Стабильное течение без НПР	0,280	0,322	0,404	0,437
Рецидив без госпитализации	0,762	0,716	0,678	0,656
Рецидив с госпитализацией	1,000 *	0,036	0,066	0,521
QALYтечение	0,681	0,358	0,383	0,538

Примечания: НПР – неблагоприятные побочные реакции; * – госпитализаций не было, соответственно индекс принят за 1.

Таблица 19. Средние индексы QALY

Показатель	СероквельО Пролонг	Сафрис®	Ксеплион	Рисполепт Конста®
QALYсреднее	0,431	0,328	0,382	0,427

Таблица 20. Расчёт показателя полезности затрат (CUR) у препаратов сравнения

Показатели	СероквельО Пролонг	Сафрис®	Ксеплион	Рисполепт Конста®
Стоимость терапии в год, руб.	101 460,21р.	132 628,88р.	172 851,78р.	131 793,25р.
QALYсреднее	0,431	0,328	0,382	0,427
CURсреднее	235 135,76р.	403 799,27р.	452 721,64р.	308 850,25р.

Наивысший показатель QALY_{НПР} у Ксеплиона, наименьший у препарата СероквельО Пролонг (табл. 17).

Индексы QALY, рассчитанные на основании течения заболевания у препаратов сравнения (табл. 9, 16) – вероятности, умноженные на значения QALY для разных состояний здоровья больных шизофренией (табл. 16). Наилучший показатель QALY_{течение} у СероквельО Пролонг (табл. 18).

Средний QALY при терапии препаратами сравнения показаны в табл. 19.

Наивысший средний QALY у препарата СероквельО Пролонг.

Результаты расчётов показателей CUR с учётом средних индексов QALY (табл. 19) показывают, что применение препарата СероквельО Пролонг является более предпочтительным с точки зрения качества жизни пациентов, чем препараты сравнения (табл. 20).

Оценка фармакоэкономической целесообразности

Для определения экономической целесообразности применения сравниваемых стратегий

лечения шизофрении был использован установленный «порог готовности общества платить» (wtP – willingness to pay ratio) [критерий фармакоэкономической целесообразности – cost-effectiveness threshold], рассчитанный как размер трёхкратного ВВП на душу населения РФ, который в 2012 г. составлял: 62 356,9 млрд. руб. ÷ 143 056,4 тыс. человек = 435 890 руб./чел./год × 3 = 1 307 670 руб. [34, 47, 62, 63]. Применительно к данному фармакоэкономическому анализу wtP отражает ту сумму, которую общество готово потратить на достижение терапевтического эффекта от применения современных атипичных антипсихотиков, т.е. является экономически приемлемым в рамках системы лекарственного возмещения в РФ.

Оценка экономической целесообразности заключается в расчёте «чистой денежной выгоды» (NMB – Net Monetary Benefit). «Чистая денежная выгода» представляющая собой разность между произведением эффективности на порог «готовности общества платить» и суммой затрат на терапию шизофрении, рассчитывается для каждой из сравниваемых схем терапии. Для расчётов используется следующая формула:

$NMB = Ef \times wtP - C$, где:

NMB – чистая денежная выгода (*net monetary benefit*);

Ef – эффективность, выраженная в $QALY$;

wtP – уровень порога «готовности общества платить» (*willingness to pay ratio*);
 C – затраты на лечение шизофрении в год препаратами сравнения.

$NBM > 0$ руб. указывает на то, что терапия фармакоэкономически целесообразна, и чем выше NBM , тем выше экономическая эффективность (табл. 21).

Анализ чувствительности полученных результатов

На заключительном этапе фармакоэкономического исследования был проведён анализ чувствительности (*Sensitivity Analysis / SA*) математической модели к колебаниям значений ключевых исходных параметров [64]:

среднесуточной дозе препаратов сравнения (дозы брались из рекомендованных DDD ВОЗ [41]) – оценка чувствительности к среднесуточной дозе препаратов показателей CUR ;

качеству жизни (уравнивание уменьшения индекса $QALY$ до 0,3 у каждого препарата сравнения) – оценка влияния на показатель CUR ;

средней стоимости 1 мг препаратов сравнения (пошаговое изменение стоимости на $\pm 25\%$, с размером шага в 5%) – оценка влияния на показатели CUR .

Результаты анализов чувствительности исходных параметров модели показаны в табл. 22-24.

Результаты анализа чувствительности изменений среднесуточной дозы препаратов сравнения показали, что если брать в расчёт показатель DDD ВОЗ [36] по дозе мг/сут, то препарат СероквельО Пролонг имеет наилучшие показатели $CUR_{\text{среднее}}$ (табл. 22).

Результаты анализа чувствительности изменений средней стоимости 1 мг препаратов сравнения (пошаговое изменение $\pm 25\%$) показаны в табл. 23.

Результаты влияния снижения стоимости 1 мг препаратов сравнения на показатель $CUR_{\text{среднее}}$ показаны в табл. 23:

- при уменьшении стоимости СафрисаО на 25% и увеличении стоимости СероквеляО Пролонг на 25% показатель $CUR_{\text{среднее}}$ всё равно наилучший у СероквеляО Пролонг;
- при уменьшении стоимости Ксеплиона на 25% и увеличении стоимости СероквеляО Пролонг на 25% показатель $CUR_{\text{среднее}}$ всё равно наилучший у СероквеляО Пролонг;
- при уменьшении стоимости Рисполепта КонстаО на 15% и увеличении стоимости СероквеляО Пролонг на 25% показатель $CUR_{\text{среднее}}$ сравняется с СероквелемО Пролонг.

Таким образом, анализы чувствительности подтвердили полученные результаты фармакоэкономического анализа полезности затрат – СероквельО Пролонг имеет наиболее предпочтительные показатели CUR .

Таблица 21. Оценка фармакоэкономической целесообразности препаратов сравнения

Показатели	СероквельО Пролонг	Сафрис®	Ксеплион	Рисполепт Конста®
Эффективность, выраженная в $QALY_{\text{среднее}}$	0,431	0,328	0,382	0,427
wtP , руб., 2012 г.	1 307 670р.			
Стоимость лечения, руб.	101 460,21р.	132 628,88р.	172 851,78р.	131 793,25р.
NBM	462 794,55р.	296 878,60р.	326 424,31р.	426 218,53р.

Таблица 22. Анализ чувствительности: изменение среднесуточной дозы препаратов сравнения

Препарат	Доза была, мг/сут	Изменения ср. сут. дозы, мг*	$CUR_{\text{среднее}}$, руб.
СероквельО Пролонг	669,00	400	157 493,86р.
СафрисО	17,60	20	447 463,99р.
Ксеплион	2,76	2,5	422 941,22р.
Рисполепт КонстаО	1,15	2,7	501 229,28р.

Примечание: * – Рекомендованные DDD дозы WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology [36].

Таблица 23. Анализ чувствительности: изменение средней стоимости 1 мг препаратов – влияние на показатель $CUR_{\text{среднее}}$

%	СероквельО Пролонг	%	СафрисО	Ксеплион	Рисполепт КонстаО
+25	286 874р.	-5	388 421р.	435 011р.	298 572р.
+20	276 672р.	-10	374 627р.	419 319р.	289 224р.
+15	266 471р.	-15	362 046р.	404 984р.	280 697р.
+10	256 269р.	-20	350 374р.	391 846р.	272 879р.
+5	246 068р.	-25	339 764р.	379 762р.	265 679р.

Основные выводы

Проведённый модельный фармакоэкономический анализ препаратов сравнения (Сероквель[□] Пролонг, Сафрис[□], Ксеплион, Рисполепт[□] Конста) показал:

наименьшую среднюю суточную стоимость имеет Сероквель[□] Пролонг;

наибольшую стоимость лечения неблагоприятных побочных реакций (НПР) имеет препарат Сероквель[□] Пролонг;

наименьшая общая стоимость лечения в год, включая переключение на клозапин, у Сероквеля[□] Пролонг.

Наибольшее клиническое значение для утилиты состояния здоровья (QALY) у больных шизофренией имеют:

течение заболевания (стабильное без НПР, рецидив без госпитализации, рецидив с госпитализацией) и развитие НПР (акатизия, паркинсонизм, ортостатическая гипотензия, седация / сомнолентность, экстрапирамидная симптоматика, тардивная дискинезия, увеличение массы тела \square 7%, сахарный диабет II типа);

наивысший средний индекс QALY у препарата Сероквель[□] Пролонг;

препарат Сероквель[□] Пролонг имеет наилучший показатель полезности затрат (CUR) с учётом средних индексов QALY.

Анализы фармакоэкономической целесообразности и чувствительности подтвердили полученные результаты клинико-экономического исследования.

Ограничения исследования

Проведённый нами фармакоэкономический анализ имеет ряд ограничений:

отсутствие прямых сравнительных рандомизированных контролируемых клинических исследований препаратов сравнения затрудняет интерпретацию полученных результатов;

краткосрочность клинических исследований не позволяет определить долгосрочное влияние фармакотерапии на течение заболевания.

Конфликт интересов

Данный фармакоэкономический анализ выполнен при поддержке фармацевтической компанией «АстраЗенека», однако, это не оказало влияния на результаты данного исследования.

Литература

1. Alia-Klein N. et al. Insight into illness and adherence to psychotropic medications are separately associated with violence severity in a forensic sample. *Aggress Behav.* – 2007. – V. 33 (1). – P. 86–96.
2. Ascher-Svanum H. et al. Medication adherence and long-term functional outcomes in the treatment of schizophrenia in usual care. *J Clin Psychiatry.* – 2006. – V. 67 (3). – P. 453–460.
3. Barszcz Z., Mucha S., Rabe-Jabłońska J. The assessment of the mental state of patients during simultaneous treatment with psychotropic drugs, antipsychotics included, and bromocriptine // *Psychiatr. Pol.* — 2008. — Vol. 42, N 4. — P. 595–607.
4. Briggs A., Wild D., Lees M., et al. Impact of schizophrenia and schizophrenia treatment-related adverse events on quality of life: direct utility elicitation. *Health Qual Life Outcomes.* — 2008. — V.6. — P.105.
5. Eaddy M.A., Locklear G. Assessment of compliance with antipsychotic treatment and resource utilization in a Medicaid population. *Clin Ther.* – 2005. – V. 27 (2). – P. 263–272.
6. Gopal S., Vijapurkar U., Lim P., Morozova M., Eerdeken M., Hough D. A 52-week open-label study of the safety and tolerability of paliperidone palmitate in patients with schizophrenia. *Psychopharmacol* 2011 25: 685 [http://jop.sagepub.com/content/25/5/685].
7. Herings R.M., Erkens J.A. Increased suicide attempt rate among patients interrupting use of atypical antipsychotics. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* — 2003. – V. 12 (5). –P. 423–424.
8. Hough D., Gopal S., Vijapurkar U., Lim P., Morozova M., Eerdeken M. Paliperidone palmitate maintenance treatment in delaying the time-to-relapse in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Schizophrenia Research* 116 (2010) 107–117.
9. <http://www.drugs.com/pro/risperdal-consta.html>.
10. IMS Health, 2013 г., <http://www.imshealth.com>.
11. Kane J.M. et al. Efficacy and safety of asenapine in a placebo- and haloperidol-controlled trial in patients with acute exacerbation of schizophrenia. // *Journal of Clinical Psychopharmacology.* – 2010. — Vol. 30, N 2.- P.106–115.
12. Kane J.M., Mackle M., Snow Adami L. et al. A randomized placebo-controlled trial of asenapine for the prevention of relapse of schizophrenia after long-term treatment // *J. Clin. Psychiatry.* — 2011. — Vol. 72, N 3. — P. 349–355. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/a-randomized-placebo-controlled-trial-of-asenapine-for-the-prevention-of-relapse-of-schizophrenia-after-long-term-treatment> (дата обращения: 20.09.2013).
13. Kozma C. et al. Changes in schizophrenia-related hospitalization and ER use among patients receiving paliperidone palmitate: results from a clinical trial with a 52-week open-label extension (OLE). *Curr Med Res Opin.* – 2011. – V. 27. – P.1603–1611.
14. Lacro J.P. et al. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature // *J Clin Psychiatry.* – 2002. – V. 63 (10). – P. 892–909.
15. Lambert T., Emmerson B., Hustig H., Ressler S., Jacobs A., Butcher B. for the e-STAR Research Group.

- Long acting risperidone in Australian patients with chronic schizophrenia: 24-month data from e-STAR database. *BMC Psychiatry* 2012, 12:25, <http://www.biomedcentral.com/1471-244X/12/25>.
16. Landy J., Stein J., Brown M.M., et al. Patient, community and clinician perceptions of the quality of life associated with diabetes mellitus. *Med Sci Monit* 2002;8:CR543-8.
 17. Law M.R. et al. A longitudinal study of medication nonadherence and hospitalization risk in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2008; 69 (1): 47-53.
 18. Lenert L., Sturley A., Rapaport M., et al. Public preferences for health states with schizophrenia and a mapping function to estimate utilities from positive and negative symptom scale scores. *Schizophr Res.* – 2004. – V.71. – P.155-165.
 19. Leslie D.L., Rosenheck R.A. Incidence of newly diagnosed diabetes attributable to atypical antipsychotic medications. *Am J Psychiatry.* – 2004. – V.161(9). – P.1709-1711.
 20. Lindenmayer J.P. et al. Medication nonadherence and treatment outcome in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder with suboptimal prior response. — *J Clin Psychiatry.* – 2009. – V. 70 (7). – P. 990-996.
 21. Macfadden W., DeSouza C., Crivera C., Kozma C.M., Dirani R.D., Mao L., Rodriguez S.C. Assessment of effectiveness measures in patients with schizophrenia initiated on risperidone longacting therapy: the SOURCE study results. *BMC Psychiatry/* — 2011. – V. 11. – P.167.
 22. McEvoy J.P., Lieberman J.A., Stroup T.S., et al; CATIE Investigators. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry.* –2006. –V.163(4). – P.600-610.
 23. Mehnert A., Diels J. Impact of administration interval on treatment retention with long-acting antipsychotics in schizophrenia. Presented at the Tenth Workshop on Costs and Assessment in Psychiatry — Mental Health Policy and Economics. – 2011. — Venice, Italy.
 24. Meulien D., Huizar K., Brecher M. Safety and tolerability of once-daily extended release quetiapine fumarate in acute schizophrenia: pooled data from randomised, double-blind, placebo-controlled studies. // *Hum. Psychopharmacol Clin Exp.* – 2010. – V. 25. – P. 103-115.
 25. Morken G., Widen J.H., Grawe R.W. Non-adherence to antipsychotic medication, relapse and re-hospitalisation in recent-onset schizophrenia. *BMC Psychiatry.* – 2008. — N. 8. — P. 32.
 26. Nasrallah H.A. The case for long-acting antipsychotic agents in the postCATIE era // *Acta Psychiatr. Scand.* — 2007. — Vol. 115, N 4. — P. 260-267.
 27. National Institute of Clinical Excellence. CG82 Schizophrenia: full guideline (2010). <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11786/43607/43607.pdf>.
 28. Perkins D.O. Adherence in Schizophrenia. *Psychiatry: a clinical up-date.* – 2008. — Issue 4 of 4.
 29. Peuskens J. et al. Prevention of schizophrenia relapse with extended release quetiapine fumarate dosed once daily: a randomized, placebo-controlled trial in clinically stable patients. *Psychiatry (Edgemont).* – 2007. – V.4(11). – P.34-50.
 30. Peuskens J. Clinical effectiveness in adults with chronic schizophrenia // *Eur. Neuropsychopharmacol.* — 2004. — Vol. 14. — P. S453-S459.
 31. Schloemaker J., Stet L., Vrijland D., Naber D., Panagides J., Emsley R. Long-term efficacy and safety of asenapine or olanzapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: an extension study // *Pharmacopsychiatry.* -2012. — Vol. 45. — P. 196-203.
 32. Schooler N.R. Relapse and rehospitalization: comparing oral and depot antipsychotics. *J Clin Psychiatry.* – 2003. – V. 64 (Suppl. 16).- P.14-17.
 33. Siddique R., Markowitz J., Engelhart L. Impact of atypical antipsychotic drug sedation on quality of life. Atlanta, Georgia: American Psychiatric Association, 2005.
 34. Suhrcke M., McKee M., Rocco L. Европейская Обсерватория по системам и политике здравоохранения Инвестиции в здоровье: ключевое условие успешного экономического развития Восточной Европы и Центральной Азии. Всемирная организация здравоохранения от имени Европейской обсерватории по системам и политике здравоохранения. — 2008. – 274 с.
 35. Weiden P.J. et al. Partial compliance and risk of re-hospitalization among California Medicaid patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv.* – 2004. – V. 55 (8). – P. 886-891.
 36. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N05A.
 37. Zhou H., Isaman D.J.M., Messinger S., et al. A computer simulation model of diabetes progression, quality of life, and cost. *Diabetes Care.* – 2005. – V.28. – P.2856-2863.
 38. Белоусов Ю.Б., Белоусов Д.Ю., Омеляновский В.В., Бекетов А.С., Бойко Е.А. Фармакоэкономическая эффективность атипичных антипсихотиков у больных шизофренией. — *Психиатрия и фармакотерапия.* – 2007. — Том 9, №4.
 39. Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К., Белоусов Д.Ю. Мультифакторный клинко-экономический анализ эффективности применения современных атипичных антипсихотиков у больных с шизофренией // *Качественная клиническая практика.* — 2011 г. — №1. — С. 51-57.
 40. Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К., Белоусов Д.Ю., Леонова М.В., Омеляновский В.В. Модельный анализ «стоимости-эффективности» современных пероральных атипичных антипсихотиков у больных шизофренией в России. *Психиатрия и психофармакотерапия.* -2008. — №1. — С. 44-51.
 41. Государственный реестр предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включённые в перечень жизнен-

- но необходимых и важнейших лекарственных препаратов (по состоянию на 19.08.2013).
42. Гурович И.Я., Любов Е.Б. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика в психиатрии. - Москва, «Медпрактика-М» — 2003.
 43. Здоровоохранение в России. 2011. Статистический сборник. М., Росстат, 2011, 326 страниц. http://www.gks.ru/bgd/regl/b11_34/Main.htm.
 44. Любов Е.Б. Многосторонний анализ эффективности длительного лечения шизофрении Рисполептом Конста в повседневной психиатрической практике (данные 12 месяцев лечения пациентов Российской когорты международного исследования e-STAR). Социальная и клиническая психиатрия — том XXI, выпуск 3, 2011 г.
 45. Любов Е.Б., Ястребов В.С., Шевченко Л.С., Чапурин С.А., Чурилин Ю.Ю., Былим И.А., Гажа А.К., Доронин В.В., Косов А.М., Петухов Ю.Л., Фадеев П.Н. Экономическое бремя шизофрении в России// Социальная и клиническая психиатрия. — 2012 г. — Т. 22, №3. — С. 36-42.
 46. Мосолов С.Н. Современная антипсихотическая фармакотерапия шизофрении // Русский медицинский журнал. — 2004. — № 10. — С. 6.
 47. О производстве и использовании валового внутреннего продукта (ВВП) за 2011 год. Федеральная служба государственной статистики, 2013 г. <http://www.gks.ru>.
 48. О территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в городе Москве на 2013 год и на плановый период 2014 и 2015 годов. Правительство Москвы. Постановление от 25 декабря 2012 г. N 799-ПП.
 49. Омельяновский В.В., Авксентьева М.В., Иващенко О.И., Хайлов П.М., Цфасман Ф.М., Зорин Н.А. Оценка клинико-экономической эффективности лечения шизофрении атипичными антипсихотиками пролонгированного действия в инъекционной форме с учётом приверженности пациентов к терапии. // Социальная и клиническая психиатрия. 2012. №3. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-kliniko-ekonomicheskoy-effektivnosti-lecheniya-shizofrenii-atipichnymi-antipsihotikami-prolongirovannogo-deystviya-v> (дата обращения: 20.09.2013).
 50. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» 91500.14.0001-2002.
 51. Прейскурант Клинического центра Первого МГМУ им. И.М. Сеченова на платные медицинские услуги с 01.01.2013 г.
 52. Прейскурант на платные медицинские услуги ФГБУ «МНИИП» МЗ РФ, г. Москва, от 29.04.2013 г. http://www.mniip.org/patient/price_mniip_2013-06-16_KDO.pdf.
 53. Прейскурант на платные медицинские услуги ФГБУ «НЦПЗ» РАМН, г. Москва <http://www.psychiatry.ru/stat/22>.
 54. Психиатрическая помощь больным шизофренией. Клиническое руководство. Под ред. Краснова В.Н, Гуровича И.Я., Мосолова С.Н., Шмуклера А.Б. Медпрактика-М, Москва, 2007.
 55. Резолюция Межрегиональной конференции по проблемам приверженности терапии больных шизофренией: Новые подходы к лечению и реабилитации больных шизофренией. Казань, 2011. Электронный доступ http://www.rmj.ru/news_339.
 56. Софронов А.Г., Спикина А.А., Савельев А.П., Парфенов Ю.А. Анализ результатов поддерживающей терапии шизофрении//Обозрение психиатрии и медицинской психологии. — 2013. — № 1. — С. 101-113.
 57. Стандарт специализированной медицинской помощи при шизофрении, острой (подострой) фазы, с резистентностью, интолерантностью к терапии, 2013 г.
 58. Стандарт специализированной медицинской помощи при шизофрении, подострой фазе в условиях дневного стационара, 2013 г.
 59. Стандарты оказания помощи больным шизофренией. Московский НИИ психиатрии Росздрава. Под редакцией В.Н. Краснова, И.Я. Гуровича, С.Н. Мосолова, А.Б. Шмуклера, Москва, 2006 г.
 60. Тарифы на медицинские услуги, введённые в действие с 01.05.2013, утверждённые приказом МГФОМС от 30.04.2013 № 60.
 61. ФАРМ-индекс <http://www.pharminindex.ru>, от 12.08.2013 г.
 62. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю. Сборник материалов Всероссийской конференции «Государственное регулирование в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий - ФармМедОбращение-2008», г. Москва. — 2008.
 63. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Нгуен Т. Определение «порога общества платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ // Фармакоэкономика. — 2011.- Том 4. — С. 7-12.
 64. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Новиков И.В. Современная методология анализа чувствительности в фармакоэкономических исследованиях // Фармакоэкономика. — 2010. — Том 3, №4. — С. 8-12.
 65. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серпик В.Г. Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований // Фармакоэкономика. — 2009. — №4. — С.10-13.

Сведения об авторах

Зырянов Сергей Кенсаринович – д.м.н., профессор, кафедра клинической фармакологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, г. Москва. E-mail: serguei_kensarin@hotmail.com

Белоусов Дмитрий Юрьевич – генеральный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва; научный редактор журнала «Качественная клиническая практика»; выпускающий редактор журнала «Фармакокинетика и Фармакодинамика»; зам. главного редактора журнала «Клиническая фармация». E-mail: clinvest@mail.ru

Афанасьева Елена Владимировна – фармакоэкономист, ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва. E-mail: eva88@list.ru

Ефремова Екатерина Александровна – фармакоэкономист, ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва. E-mail: katefremova@gmail.com