

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ СЕРОКВЕЛЕМ, РИСПОЛЕПТОМ И ЗИПРЕКСОЙ БОЛЬНЫХ С ПЕРВЫМ ЭПИЗОДОМ ШИЗОФРЕНИИ

Е. Б. Любов, С. А. Чапурин, Ю. Ю. Чурилин

*Отделение внебольничной психиатрии
и организации психиатрической помощи Московского НИИ психиатрии*

Шизофрения – неоднородное расстройство в аспектах этиологии, патофизиологии, симптоматики, течения и прогноза (13, 48), поэтому в повседневной практике отдельные группы (субпопуляции) пациентов реагируют по-разному на антипсихотическую терапию (6, 24, 25, 30, 44).

Основной вопрос о фармакоэкономическом потенциале атипичных антипсихотиков (АА) на уровне популяции больных шизофренией не решен (15, 61), но можно ожидать оптимальной реализации их ресурсосберегающего потенциала в отдельных субпопуляциях пациентов (1).

Основаниями для фармакоэкономического изучения результатов поддерживающей терапии АА пациентов в первом эпизоде болезни стали следующие данные. 1. В течение первых 5 лет болезни («первого эпизода») кумулятивный показатель обострений и рецидивов болезни достигает 80% (23, 40, 51). Ремиссии при последующих обострениях (рецидивах) болезни наступают позже, и терапевтический эффект ухудшается (40). В 70% случаев уже после первого приступа отмечены негативные проявления (9), в 35% случаев нарастающие после очередных приступов или обострений (52). При этом 10–15% пациентов изначально выявляют дефицитарный синдром или его проявления превалируют в клинической картине, и такие больные отличаются худшим функциональным исходом заболевания (34). 2. Отсюда основными направлениями ведения пациентов становятся предотвращение развития рецидивов/обострений и, как следствие, снижение бремени болезни на ее ранней стадии (3, 29, 54, 67). Следует продолжить прием нейролептика в течение не менее 1–2-х лет (5, 12, 54), но при учете указанных показателей рецидивирования (обострения), отражающих специфическую уязвимость большинства пациентов, следует говорить о минимальном 5-летнем периоде поддерживающего лечения. Многолетняя терапия показана не менее 70% пациентам (18) при учете, что остальные пациенты переносят единственный приступ в жизни

(9) и более в нейролептическом лечении не нуждаются. Преждевременное прекращение лекарственной терапии сопряжено с 3–5-кратным увеличением риска обострений/рецидивов (47, 67). 3. Выбор препарата для поддерживающего лечения определяется следующими характеристиками пациентов. А. Повышенная чувствительность к нежелательным действиям нейролептиков, по сравнению с таковой на отдаленных этапах заболевания (11, 44, 46). Так, экстрапирамидные расстройства (ЭПР) отмечены у 60–80% больных (40). Поздняя дискинезия развивается у 5% пациентов ежегодно (20, 40). Б. Более 50% пациентов по разным причинам не соблюдают режим даже в течение первого 1 года лечения (22, 55, 62). Среди этих причин непереносимость лечения традиционно (с позиции врачей) рассматривается как ведущая. 4. Выбор АА априорно рассматривается стандартом качества терапии пациентов в первом эпизоде болезни (44, 61) в связи с улучшенным по сравнению с типичными нейролептиками соотношением риск (развитие нежелательных, в первую очередь, неврологических действий)/польза (антирецидивный эффект) терапии и возможным «антинегативным» эффектом. В реальной практике 85% пациентов хорошо переносят длительное (2–6 лет) лечение АА, что способствует привязанности к лечению и улучшению социального функционирования и качества жизни (63).

Поэтому клиническую эффективность АА целесообразно оценивать в различных формирующих ее сферах: не только привлекая показатели работы психиатрических служб (уровень регоспитализации как весьма приблизительного показателя частоты обострений и рецидивов), но и оценивая безопасность и переносимость лечения, а также приверженность к нему, социальное функционирование и качество жизни (КЖ) пациентов (14, 35).

Наиболее распространенная количественная единица измерения «полезности» терапии, вытекающая из предпочтения пациента достичь благополучного состояния здоровья, QALY (сохраненные годы

качественной жизни), объединяет и взвешивает клинические и гуманистические (КЖ и предпочтения пациента) результаты терапии. Год жизни в состоянии «абсолютного здоровья» соответствует 1 QALY, состоянию смерти – 0 QALY, а страдания (в том числе, от нежелательных явлений терапии) уменьшение полученных QALY.

Анализ «затраты-полезность» позволяет всеобъемлющую оценку результатов любого медицинского вмешательства с позиции пациента как целостной личности с учетом его предпочтений, общей для всех людей потребности в независимой и не сопряженной со страданиями жизнью (<http://www.pharmaec.ru/shortext.html>).

Изучать эффективность медицинских вмешательств таким методом рекомендуется, когда КЖ является принципиально важным результатом терапии при недостаточно информативных клинических критериях сравнительной оценки (4), приводимых в мета-анализах АА (15, 24, 30).

Пока оценке полезности терапии шизофрении уделено незаслуженно мало внимания (1), хотя, по данным ВОЗ, шизофрения – одна из наиболее распространенных причин утраты качества жизни больных (8). Так, среди 539 статей, посвященных анализам «затраты-полезность» за 1976–2001 годы (19), лишь в четырех уделено внимание терапии шизофрении.

Можно предположить рост востребованности анализов такого типа при оценке деятельности психиатрических служб и результатов терапевтических стратегий, исходя из удовлетворения реальных нужд пациентов (1, 36).

Отечественные фармакоэкономические исследования до сих пор ограничивались анализами «затраты-эффект» терапии АА и типичных нейролептиков.

Материалы и методы

Проведено исследование «затраты-полезность» 5-летней поддерживающей терапии сероквелем (кветиапином), rispолептом (рисперидоном) и zipрексой (оланзапином) больных в первом эпизоде шизофрении. В основу фармакоэкономического прогноза положена модель Маркова (1). Выбор математического моделирования объясняется неполнотой данных о клинической эффективности АА (антирецидивной активности) в данной субпопуляции больных. Сделаны следующие предположения. 1. Пациенты стабилизированы и отвечают на терапию препаратами первой линии (указанными АА). Как правило, препаратом для поддерживающего лечения становится нейролептик, эффективный в период острого лечения. Пациенты с проблемами compliance, не связанными с плохой переносимостью терапии, отвергнуты на стадии острого лечения, поскольку для них назначение таблетированных форм АА нецелесообразно клинически и экономически (1, 28). 2. АА действенны в равной степени при поддерживающей терапии (15, 60), но отличаются по клинической эффективности в различных субпопуляциях пациентов в связи с отличиями профилей нежелательных действий (риском развития ЭПР, повышения веса, симптомов гиперпролактинемии) и различной переносимостью у больных из группы риска развития таких расстройств. 3. Минимальные суточные дозы сероквеля, rispолепта, zipрексы: 450 мг, 6 мг, 15 мг, соответственно клиническим рекомендациям (28).

В модели рассмотрен ряд клинических ситуаций, или сценариев (табл. 1).

Динамика состояния пациентов описывалась на протяжении двадцати трехмесячных циклов (пери-

Таблица 1

Клинические ситуации, учитываемые в модели, и меры их разрешения		
Клиническая ситуация	Тактика лечения	Основание
Рецидив (обострение) из-за адаптации к АА	Повышение дозы препарата до наибольшей терапевтически оправданной: для сероквеля, rispолепта и zipрексы 750 мг, 8 мг, 25 мг/сутки соответственно, одномоментно не более, чем на 250, 2 или 5 мг/сутки соответственно.	(28)
	Дополнительные 4 визита к врачу для трети пациентов, получающих амбулаторную терапию; остальные лечились в условиях дневного стационара (ДС) или в психиатрической больнице (ПБ) в соотношении 1:2	Специально проведенное эпидемиологическое исследование
	Неэффективность мероприятия: терапия второй линии (сероквель для rispолепта и zipрексы, rispолепт для сероквеля).	(28)
	Результативность в 50% случаев	Экспертное решение
	Неудача замены АА: азалептин (клозапин) в средней дозе 600 мг/сутки	(28)
Непереносимость терапии АА (выявление непереносимых для пациента нежелательных действий)	А. Снижение дозы АА Б. При невозможности снижения (фармакозависимая ремиссия) перевод пациента на препарат с меньшим риском развития данного нежелательного эффекта	(28, 45)
Нарушение режима лечения (пропуск более 30% времени курса лечения) и последующее обострение (рецидив)	Треть пациентов помещалась в ДС, остальные в ПБ	Специально проведенное исследование
Депрессивные расстройства (постшизофреническая депрессия) у 50% пациентов	Амитриптилин 150 мг/сутки у 70% пациентов или флуоксетин 20 мг/сутки для 30% пациентов, плохо переносящих ТЦА в терапевтической дозе	Частота расстройств: (10)

од, в который укладывается средняя длительность обострения или рецидива вне зависимости от условий лечения). В течение цикла пациент пребывал в одном из следующих состояний: А) терапия на начальной дозе препаратом первого выбора; Б) терапия наибольшей дозой АА первого выбора; В) терапия минимальными эффективными дозами АА первого выбора с корректорами ЭПР (циклодол 6 мг/сут). При этом следует помнить, что ранние нарушения когнитивной деятельности усугубляются применением антихолинергических корректоров (16, 56). Г) терапия максимальными дозами АА первого выбора с корректорами ЭПР; Д) терапия АА второго ряда; Е) терапия АА второго ряда с корректорами ЭПР; Ж) терапия азалептином (600 мг/сут).

Каждое состояние характеризовалось затратами терапии, полезностью, частотами нежелательных эффектов, нарушений режима применения препарата, рецидивов (обострений), а также длительностью амбулаторного купирования (45 дней), лечения в дневном стационаре (ДС) – 45 дней или психиатрической больницы (ПБ) – 90 дней, соответственно результатам изучения данного контингента больных, наблюдаемых в ряде ПНД г.Москвы. Каждый результат терапии характеризовался собственными значениями затрат и полезности. На протяжении 5-летнего периода анализа рассчитаны полные затраты и полезность каждого состояния с учетом полного веса и значений стоимости и полезности каждого конечного результата терапии.

В модели учитывалась различная частота нежелательных эффектов сравниваемых АА (табл. 2).

Курсовая стоимость психотропных препаратов за цикл и суточные минимальные дозы за цикл при-

ведены в табл. 3. Цены на препараты получены усреднением розничных цен в аптеках Москвы (www.medlux.ru от 20.01.2005).

Величина койко-дня в ПБ полагалась равной 370 руб., в ДС – 140 руб., стоимость амбулаторного визита к психиатру – 70 руб. Данные о стоимости медицинских услуг получены усреднением тарифов ОМС за 2004 год в более чем 25 регионах РФ с предположением их роста на 16% в 2005 году. Они соответствуют и реальному уровню расценок на оказание психиатрических услуг в г.Москве. Модель учитывала ежегодный рост тарифов на медицинские услуги в размере 16%, номинальное укрепление рубля 20% за пять лет. В расчетах использовался коэффициент дисконтирования 10% годовых – купонный доход по ГКО-ОФЗ серия № 46003 со сроком погашения 14.07.2010 г. (Коммерсантъ, 04.02.2005 г).

Первый эпизод болезни – текущий эпизод длительностью менее 5 лет с началом в возрасте до 45 лет при отсутствии предыдущих психотических эпизодов в анамнезе (3, 50), то есть предлагается формальный хронологический критерий выделения особой популяции пациентов. В настоящем анализе учтена ее неоднородность. Полезность состояний изменялась в пределах 0,42–0,75 в зависимости от тяжести состояния пациентов и различной переносимости терапии отдельными АА. Для пациентов, испытывающих нежелательные явления, базовые значения полезности уменьшались. Данные об индекс полезности состояний и снижении полезности при обострениях (рецидивах) или развитии нежелательных эффектов представлены в табл. 4.

Частоты рецидивов для соблюдающих и не соблюдающих режим пациентов, доли пациентов, испытывающих побочные явления, представлены в табл. 5.

Результаты исследования

Данные моделирования 5-летнего поддерживающего лечения изучаемыми препаратами представлены в табл. 6.

Таким образом, отношение затраты-полезность (стоимость 1 QALY) наименьшая для сероквеля, что становится понятным при учете влияния на

Таблица 2

Частота нежелательных эффектов терапии атипичными антипсихотиками (15, 17, 21, 26, 32, 43, 57, 58)

Препарат	Частота развития ЭПР (%)	Частота увеличения веса более 7% от исходного (%)	Частота сексуальных расстройств (%)
Сероквель (150–750 мг/сутки)	2–13	0–24	18
Рисполепт (4–12 мг/день)	18–50	3–43	43
Зипрекса (10–20 мг/день)	8–28	27–45	35

Таблица 3

Цена и курсовая стоимость психотропных препаратов

Препарат	Суточная доза (мг)	Стоимость, руб. (2005)/сутки	Затраты на лечение за цикл, руб. (2005)
Азалептин табл. 100 мг x 50 Россия Органика	600	20,17	1 840,32
Амитриптилин табл. 25 мг x 50 Россия Вектор	150	4,75	433,76
Зипрекса табл. 10 мг x 28 Англия Eli Lilly	15	286,00	26 097,24
Рисполепт табл. 2 мг x 20 Бельгия Janssen Cilag	6	176,33	16 089,79
Сероквель табл. 200 мг x 60 Англия Astra Zeneca	450	197,50	18 021,60
Флуоксетин капс. 10 мг x 20 Россия/Канада Вектор/Nu-Pharm	20	11,56	1 054,56
Циклодол табл. 2 мг x 50 Россия Брынцалов и др.	6	1,93	176,20
Стоимость антидепрессантов за цикл (30% пациентов получают флуоксетин и 70% – амитриптилин)			620,00

величину полезности ряда нежелательных эффектов терапии АА и их последствий, которых можно избежать при выборе данного препарата.

65,7% пациентов, получающих сероквель в качестве препарата первой линии, завершат терапию в диапазоне терапевтических доз, 10,2% будут полу-

чать терапию второй линии. Среди получающих rispolept и ziprekсу – 55,5%, 13,3% и 75,3%, 2,4%, соответственно. Следовательно, препараты первой линии через пять лет будут получать не менее половины пациентов. В повседневной практике у 25% больных шизофренией в течение года по разным причинам меняется терапия АА (38).

Число человеко-лет терапии азалептином в течение 5-летней терапии в расчете на пациента для сероквеля, rispoleпта, ziprekсы составит 0,447; 0,691; 0,405 соответственно, что показывает, что переход на терапию азалептином в основном приходится на последний год наблюдения (происходит «накопление» резистентных больных).

Для всех АА характерно преобладание затрат на лекарственную терапию над затратами на иные медицинские услуги. Прогнозируемая доля затрат на медицинские услуги тем выше, чем выше частота ЭПР (табл. 7). С развитием ЭПР связывается неблагоприятный клинический прогноз больных с первым эпизодом (40), плохая переносимость АА приводит к обрыву терапии с последующими госпитализациями. Затраты на медицинские услуги сходны для сероквеля и ziprekсы (120,8 и 118,3 тыс. руб.) и выше для rispoleпта (170,2 тыс. руб.), видимо, в связи с большим риском развития ЭПР и связанных с плохой переносимостью АА регоспитализациями. Доля лекарственной терапии в суммарных медицинских затратах находится в пределах 60–80%.

Анализ чувствительности проводился для оценки устойчивости полученных результатов к изменению параметров модели. Увеличение начальной дозы сероквеля до 500 мг/сут в рамках построенной модели приведет к удорожанию полной стоимости терапии на 3,9%, в то время как стоимость терапии rispoleптом и ziprekсой практически не изменится. Стоимость 1 QALY для сероквеля возрастет до 138,2 тыс. руб., но останется меньшей, чем для rispoleпта и ziprekсы: 139,3 и 177,5 тыс. руб. соответственно. Снижение начальных суточных доз сероквеля, rispoleпта и ziprekсы до 350, 4 и 10 мг соответственно не изменит установленных соотношений. Возможно, такое соотношение доз АА более реалистично для рассматриваемой субпопуляции пациентов, нуждающихся в лечении меньшими дозами нейролептиков, чем хронические больные (33, 54).

Таким образом, снизятся затраты на лекарственную терапию (высокая отпускная цена АА подчеркивает экономическую целесообразность тщатель-

Таблица 4
Полезность состояний и величина его снижения в ряде клинических ситуаций (37, 42)

Состояние	Индекс полезности
Медикаментозная ремиссия	0,75
Резистентность к терапии	0,42
Развитие ЭПР	-0,09
Увеличение веса/ожирение	-0,05
Развитие сексуальных расстройств	-0,05
Наличие депрессивной симптоматики	-0,14
Нарушение режима терапии	-0,22
Внебольничное обострение вследствие адаптации к препарату	-0,22
Лечение в ПБ	- 0,33
Амбулаторное обострение или помещение в ДС	- 0,13

Таблица 5
Частоты рецидивов, несоблюдения терапевтического режима, встречаемости нежелательных эффектов за цикл (15, 17, 21, 59)

Параметр	Доля пациентов в пересчете на цикл
Доля некомплайентных пациентов без ЭПР	0,013
Доля некомплайентных пациентов с ЭПР	0,18
Доля комплайентных пациентов, испытывающих обострение	0,0625
Доля некомплайентных пациентов, испытывающих обострение	0,209
Доля пациентов, испытывающих ЭПР, сероквель	0,1
Доля пациентов, испытывающих ЭПР, rispoleпт	0,32
Доля пациентов, испытывающих ЭПР, ziprekса	0,2
Доля пациентов с увеличением веса, сероквель	0,18
Доля пациентов с увеличением веса, rispoleпт	0,28
Доля пациентов с увеличением веса, ziprekса	0,45
Доля пациентов, испытывающих сексуальные расстройства, сероквель	0,18
Доля пациентов, испытывающих сексуальные расстройства, rispoleпт	0,43
Доля пациентов, испытывающих сексуальные расстройства, ziprekса	0,35
Доля пациентов с депрессивной симптоматикой	0,5

Таблица 6 Полная стоимость и полезность 5-летней терапии атипичными антипсихотиками				
Препарат	Суммарные затраты, тыс. руб.	Полезность терапии (QALY)	Отношение стоимость/полезность (стоимость 1 QALY), тыс. руб.	Стоимость приращения 1 QALY относительно терапии rispoleптом, тыс. руб.
Рисполепт	397,5	2,855	139,3	
Сероквель	406,4	3,055	133,0	43,68
Зипрекса	519,8	2,928	177,5	1691,5

Таблица 7

**Стоимость лекарственной терапии
в объеме медицинских услуг**

Препарат	Стоимость АА, тыс. руб.	Доля стоимости АА в полной стоимости терапии (%)	Доля пациентов с ЭПР (%)
Сероквель	285,6	70	10
Рисполепт	227,5	57	32
Зипрекса	401,5	77	20

ного подбора минимальной терапевтической дозы) и стоимость 1QALY.

Также изменялись следующие параметры модели: 1) частота ответа на вторую линию терапии; 2) стоимость медицинских услуг; 3) индекс роста цен на медицинские услуги; 4) частота рецидивов (обострений) у соблюдающих режим терапии пациентов; 5) частота рецидивов (обострений) у некомплайентных пациентов; 6) доля некомплайентных пациентов среди пациентов с ЭПР; 7) доля пациентов с ЭПР для каждого АА; 8) доля пациентов с аффективными нарушениями. Частота ответа на вторую линию терапии изменялась в пределах 40–70%. Этот параметр имеет важное значение, поскольку влияет на долю терапевтически резистентных больных (28), получающих азалептин. На всем исследуемом интервале основные тенденции сохраняются, но при 80% вероятности терапевтического ответа на вторую линию терапии (такую ситуацию можно предположить лишь теоретически) стоимость 1 QALY при выборе сероквеля и рисполепта сравниваются (рис. 1).

Для оценки влияния стоимости медицинских услуг на суммарные медицинские затраты введен индекс цен на медицинские услуги, представляющий собой отношение изменяемого значения цены на момент начала моделирования к ее фактическому значению. Индекс изменялся в интервале 0,75–2. При этом предполагалось, что цены на все ме-

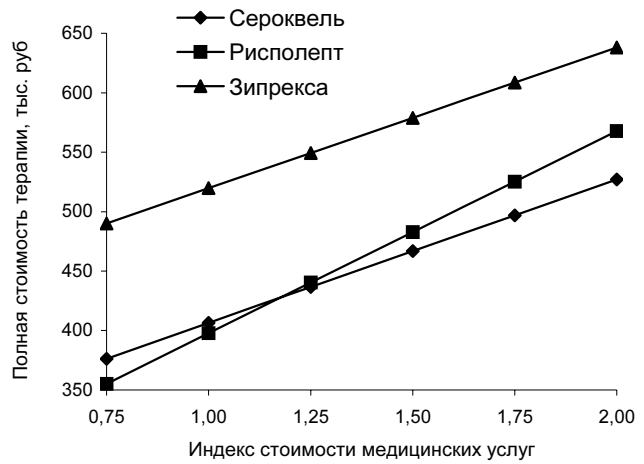


Рис. 2. Зависимость полной стоимости терапии от индекса стоимости медицинских услуг

дицинские услуги изменяются одинаково. На рис. 2 показана зависимость полной стоимости терапии от величины индекса для каждого из исследуемых препаратов.

Полная стоимость терапии рисполептом и сероквелем сравниваются при росте индекса на 18% (соответствует койко-дню в ПБ 435 руб., в ДС – 168 руб.), зипрексы и рисполепта – в 3 раза, сероквеля и зипрексы в 45 раз. При указанных расценках на медицинские услуги и сохранении отпускных цен на АА терапия сероквелем становится экономически оправданной. В модель заложено ежегодное повышение цен на медицинские услуги в размере 16%. Этот параметр изменен в интервале 8–20% в год. Полная стоимость терапии рисполептом превысит таковую для сероквеля при значениях индекса роста цен, превышающего 27% в год. Маловероятно, что в течение 5 лет сохранятся такие темпы роста цен на медицинские услуги, но рост затрат на медицинские услуги, как правило, опережает индекс-дефлятор в стране (2).

Частота рецидивов среди комплайентных пациентов. Уровень рецидивов на фоне неукоснительного приема лекарства отражает адаптацию к применяемой дозе, независимо от выбора АА. Предполагалось, что у изучаемой субпопуляции пациентов частота рецидивов на фоне терапии находится в пределах 15–35% в год. Нижний полюс отражает действенность АА в «идеальных» условиях РКИ (37). В исследуемом интервале все оцениваемые показатели (полная стоимость терапии, полезность, стоимость 1 QALY) устойчивы к изменениям частоты рецидивов (обострений) среди соблюдающих режим лечения больных. Изменение частоты рецидивов у комплайентных пациентов на 10% приводит к изменению полезности на 0,1 QALY в течение пяти лет.

Частота рецидивов среди некомплайентных пациентов. Уровень регоспитализаций в течение года лечения АА в повседневной практике достигает 60–

Рис. 1. Зависимость стоимости 1 QALY от эффекта перевода на второй антипсихотический антипсихотик

75% (53, 63), что сравнимо с лечением ТН (31), в первую очередь, в связи с несоблюдением режима лечения пациентами (64). Изучаемые показатели оказались устойчивыми при частоте рецидивов (обострений) 50–100% в год. Уровень несоблюдения режима в связи с ЭПР изменялся в интервале 10–50% за цикл. Результаты моделирования в целом устойчивы по отношению к доле пациентов с проблемами комплаенса среди больных с ЭПР.

Доля пациентов с ЭПР. Результаты лечения изучаемыми АА зависят от доли пациентов, испытывающих ЭПР. Получены данные о полной стоимости, полезности и стоимости 1 QALY для терапии сероквелем, рисполептом и зипрексой при изменяемой частоте ЭПР 7–13%, 16–48% и 8–32% соответственно. Терапия зипрексой существенно уступает терапии сероквелем и рисполептом по полной стоимости терапии и стоимости 1 QALY, поэтому для этого препарата не проводился углубленный анализ влияния параметров на результаты терапии. Оказалось, что: 1) полезность терапии сероквелем больше, чем при терапии рисполептом для любого сочетания параметров; 2) сероквель доминирует с учетом суммарной стоимости терапии при доле больных с ЭПР, получающих рисполепт, превышающей 40%. В повседневной практике до 50% пациентов, получающих рisperидон (5 мг/сут), выявляют ЭПР (27, 49); 3) рисполепт превосходит сероквель по стоимости 1 QALY, если доля пациентов с ЭПР, получающих терапию рисполептом, не превышает 24%. Снижение вдвое и более предполагаемой 50% частоты аффективных расстройств (при преимуществах какого-либо АА в антидепрессивном эффекте) приведет к незначительным изменениям рассматриваемых параметров.

Обсуждение

Построена модель, основанная на клинически доказательном подходе к поддерживающей терапии сероквелем, рисполептом, зипрексой в целевой субпопуляции пациентов с первым эпизодом болезни. На клиническую и экономическую эффективность терапии значительное влияние оказывает профиль нежелательных эффектов сравниваемых препаратов. По изученным параметрам эффективности поддерживающей терапии исследуемые препараты можно расположить в следующем порядке:

Качество жизни сероквель ► зипрекса ► рисполепт.

Безопасность и переносимость сероквель ► зипрекса ► рисполепт.

Суммарные медицинские затраты рисполепт ► сероквель* ► зипрекса.

Примечание: * – значения практически не различаются, менее 3%.

Несмотря на существенно более низкую суточную стоимость терапии рисполептом, ее полная стоимость сравнима со стоимостью курса терапии

сероквелем, обладающим благоприятным профилем нежелательных действий, большей полезностью терапии и меньшей стоимостью в расчете на 1 QALY. Сероквель в сравнении с рисполептом и зипрексой занимает промежуточное положение при подсчете суммарных медицинских затрат в течение пятилетнего гипотетического периода исследования, но превосходит их в аспекте улучшения качества жизни больных, демонстрируя лучшую стоимость в пересчете на 1 QALY. В широких пределах изменений основных параметров модели выявленные преимущества сероквелля устойчиво сохраняются. При снижении отпускной цены зипрексы более, чем в 1,5 раза, препарат составит реальную конкуренцию сероквелю.

Таким образом, сероквель при учете определенных преимуществ в безопасности и переносимости над сравниваемыми АА становится научно обоснованным препаратом выбора для антирецидивного лечения подгруппы больных в первом эпизоде шизофрении, отличающихся повышенным риском развития неврологических и метаболических расстройств. Возможно, полученные данные можно распространить на всех больных шизофренией из группы риска развития указанных нежелательных действий (например, пожилых и страдающих сопутствующими соматическими заболеваниями), а также пациентов с частичной терапевтической резистентностью в связи с плохой переносимостью минимальных эффективных доз нейролептиков.

Порог «затраты-полезность» в зарубежных исследованиях соответствует 20 тыс. канадских долларов 1992 года (примерно 15 тыс. долларов США) за 1 QALY (7). При международном сопоставлении медицинских затрат («корзины» медицинских услуг) затраты на лечение в России в 5 раз меньше, чем в США. Таким образом, при учете затрат на 1 QALY в нашем исследовании (не более 100 долларов США) можно утверждать, что применение АА в качестве препаратов первой линии для больных в первом эпизоде психоза и особенно отличающихся плохой переносимостью неконтролируемых неврологических и метаболических нежелательных действий терапии, означает не только клинически оправданный выбор, но и рентабельное вложение медицинских средств. Сравнение «полезности» психиатрических вмешательств с терапевтическими программами в других областях медицины, традиционно приоритетных для здравоохранения (онкология, кардиология) возможна при применении анализа «затраты-полезность» в отечественной фармакоэкономике. Сравнительный клинико-экономический анализ разнородных терапевтических вмешательств необходим для объективизации распределения ограниченных медицинских ресурсов, если, по предложению ВОЗ, выбор и финансовое обеспечение лечебного вмешательства определяется его рентабельностью (65).

Ограничения исследования. Экспертное решение о 50% эффекте перехода с АА первой линии

на АА второй линии базируется более на ожиданиях клиницистов (28), нежели на доказательных данных. Мало учитывалось влияние на качество жизни пациентов поздней дискинезии (нет данных об отличиях при применении различных АА, кроме клозапина), отдельных сексуальных расстройств, а также симптомов гиперпролактинемии, где выступают некоторые преимущества сероквеля перед рисперидоном и оланзапином

(15, 41). Не учтены возможные различия в «антинегативном» и антидепрессивном эффектах отдельных АА. Вместе с тем следует ожидать значительного влияния ведущих негативных и депрессивных расстройств на клинический и функциональный прогноз болезни. С депрессией связано повышение риска преждевременной (вследствие самоубийства) смерти пациента, что неминуемо влияет на полезность терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гурович И.Я., Любов Е.Б. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика в психиатрии. – М.: Медпрактика-М, 2003. – 264 с.
2. Гурович И.Я., Любов Е.Б., Шмуклер А.Б. Социально-экономические аспекты психиатрической помощи за рубежом. – М.: Союз-мединформ, 1990. – 76 с.
3. Клиника первого психотического эпизода (дневной стационар или отделение с режимом дневного стационара, профилированные для помощи больным с первым эпизодом шизофрении). Методические рекомендации / Под ред. И.Я.Гуровича, А.Б.Шмуклера, Е.Б.Любова и соавт. – М., 2003. – 23 с.
4. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи) / Под ред. П.А.Воробьева, М.В.Авксентьевой, А.С.Юрьева и соавт. – М.: Ньюдиамед, 2004. – 404 с.
5. Клиническое руководство: модели диагностики и лечения психических и поведенческих расстройств / Под ред. В.Н.Краснова, И.Я.Гуровича. – М., 1999. – 224 с.
6. Козловский В.Л., Попов М.Ю. Перспективы патогенетического подхода к обоснованию фармакотерапии шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. – 2004. – Т. 14, № 1. – С. 97–102.
7. Любов Е.Б. Фармакоэкономические исследования в психиатрии // Социальная и клиническая психиатрия. – 1999. – Т. 9, № 1. – С. 89–96.
8. Масштаб неврологических и психиатрических проблем в последнем десятилетии XX века и тенденции их будущего развития в свете статистическо-эпидемиологических данных ВОЗ // Журн. невропатол. и психиатр. – 1999. – Т. 99. – С. 46–47.
9. Шамонова Л.М. Возможности эпидемиологического метода и некоторые результаты популяционного исследования шизофрении // Журн. невропатол. и психиатр. им. Корсакова. – 1983. – Т. 83. – С. 707–716.
10. Addington D., Patten S. Depression in people with first-episode schizophrenia // Br. J. Psychiatry. – 1998. – Vol. 172, Suppl. 33. – P. 90–92.
11. Aguilar E.J., Matcheri S.K., Martinez-Quiles M.D. et al. Predictors of acute dystonia in first-episode psychotic patients // Am. J. Psychiatry. – 1994. – Vol. 151. – P. 1819–1821.
12. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. – Washington, DC: APA, 1997. – 145 p.
13. Arango C., Kirkpatrick B., Buchanan R.W. et al. Neurological signs and the heterogeneity of schizophrenia // Am. J. Psychiatry. – 2000. – Vol. 157. – P. 560–565.
14. Awad A.G., Voruganti L. New antipsychotics, compliance, quality of life, and subjective tolerability – are patients better off? // Can. J. Psychiatry. – 2004. – Vol. 49. – P. 297–232.
15. Bagnall A.-M., Jones L., Ginnelly L. et al. // A systematic review of atypical antipsychotic drugs in schizophrenia // Health Technol. Assess. – 2003. – Vol. 7, N 13. – P. 1–193.
16. Bilder R.M. Neurocognitive impairment in schizophrenia and how it affects treatment options // Can. J. Psychiatry. – 1997. – Vol. 42. – P. 255–264.
17. Bobes J., Rejas J., Garcia-Garcia M. et al. Weight gain in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine or haloperidol: results of the EIRE study // Schizophr. Res. – 2003. – Vol. 62, N 1–2. – P. 77–88.
18. Carpenter W.T.Jr. Maintenance therapy of persons with schizophrenia // J. Clin. Psychiatry. – 1996. – Vol. 57, Suppl. 9. – P. 10–18.
19. CEA Registry: Cost-utility analyses published from 1976 to 2001, with ratios converted to 2002 US dollars, Harvard Center for Risk Analysis, Harvard School of Public Health. http://www.hsph.harvard.edu/cearegistry/data/1976–2001_CERatios_comprehensive_4–7-2004.pdf
20. Chakos M.H., Alvir J.M.J., Woerner M.G. et al. Incidence and correlates of tardive dyskinesia in first episode of schizophrenia // Arch. Gen. Psychiatry. – 1996. – Vol. 53. – P. 313–319.
21. Cheer S.M., Wagstaff L.J. Quetiapine. A Review of its use in the management of schizophrenia // CNS Drugs. – 2004. – Vol. 18. – P. 173–199.
22. Coldham E.L., Addington J., Addington D. Medication adherence of individuals with a first episode of psychosis // Acta Psychiatr. Scand. – 2002. – Vol. 106. – P. 286–290.
23. Daniels B.A., Kirkby K.C., Hay D.A. et al. Predictability of rehospitalisation over 5 years for schizophrenia, bipolar disorder and depression // Aust. N. Z. J. Psychiatry. – 1998. – Vol. 32. – P. 281–286.
24. Davis J.M., Chen N., Glick I.D. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics // Arch. Gen. Psychiatry. – 2003. – Vol. 60. – P. 553–564.
25. Dossenbach M., Erol A., Kessaci M. et al. Effectiveness of antipsychotic treatments for schizophrenia: interim 6-month analysis from a prospective observational study (IC-SOHO) comparing olanzapine, quetiapine, risperidone, and haloperidol // J. Clin. Psychiatry. – 2004. – Vol. 65. – P. 312–321.
26. Duggan L., Fenton M., Dardennes R.M. et al. Olanzapine for schizophrenia (Cochrane Review) // Cochrane Library, Issue 1, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd., 2004.
27. Edgell E., Frewer P., Haro J.M. et al. Outpatient treatment initiation with atypical antipsychotics: results from the schizophrenia outpatient health outcomes (SOHO) study. Poster presentation. XXIII CINP Congress, Montreal, Canada // Eur. Psychiatry. – 2002. – Vol. 17, Suppl. 1. – P. 150.
28. Expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders // J.M.Kane, S.Leucht, D.Carpenter et al. // J. Clin. Psychiatry. – 2003. – Vol. 64, Suppl. 12. – P. 21–51.
29. Fleischhacker W.W. The first-episode of schizophrenia: a challenge for treatment // Eur. Psychiatry. – 2002. – Vol. 17, Suppl. 4. – P. 371–375.
30. Geddes J., Freemantle N., Harrison P. et al. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis // B.M.J. – 2000. – Vol. 321. – P. 1371–1376.
31. Hogarty G.E., Ulrich R.F. The limitations of antipsychotic medication on schizophrenia: relapse and adjustment and the contributions of psychosocial treatment // J. Psychiatr. Res. – 1998. – Vol. 32. – P. 243–250.
32. Hunter R.H., Joy C.B., Kennedy E. et al. Risperidone versus typical antipsychotic medication for schizophrenia (Cochrane Review) // Cochrane Library, Issue 2, Oxford: Update Software, 2003.
33. Kinon B.J. Dose response and atypical antipsychotics in schizophrenia // CNS Drugs. – 2004. – Vol. 18. – P. 597–561.
34. Kirkpatrick B., Buchanan R.W., Ross D.E. et al. A separate disease within the syndrome of schizophrenia // Arch. Gen. Psychiatry. – 2001. – Vol. 58. – P. 165–171.
35. Lalonde P. Evaluating antipsychotic medications: predictors of clinical effectiveness // Can. J. Psychiatry. – 2003. – Vol. 48, Suppl. 1. – P. 1s–12s.
36. Lehman A.F. Quality of care in mental health: the case of schizophrenia // Quality & Value. – 1999. – Vol. 18. – P. 52–65.
37. Lenert L.A., Sturley A.P., Rapaport M.H. 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. – Vol. 71, N 1. – P. 155–165.
38. Leslie D.L., Rosenheck R.A. From conventional to atypical antipsychotics and back: dynamic processes in the diffusion of new medications // Am. J. Psychiatry. – 2002. – Vol. 159. – P. 1534–1540.
39. Leucht S., Barnes T.R.E., Kissling W. et al. Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials // Am. J. Psychiatry. – 2003. – Vol. 160. – P. 1209–1222.
40. Lieberman J., Jody D., Geisler S. et al. Time course and biologic correlates of treatment response in first-episode schizophrenia // Arch. Gen. Psychiatry. – 1993. – Vol. 50. – P. 369–376.
41. Meaney A.M., O'Keane V. Prolactin and schizophrenia: clinical consequences of hyperprolactinaemia // Life Sci. – 2002. – Vol. 71. – P. 979–972.
42. Mohr P.E., Cheng C.M., Claxton K. et al. The heterogeneity of schizophrenia in disease states // Schizophr. Res. – 2004. – Vol. 71, N 1. – P. 83–95.

43. Nasrallah H. A review of the effect of atypical antipsychotics on weight // *Psychoendocrinolog.* – 2003. – Vol. 28 – P. 83–96.
44. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidance on the use of newer (atypical) antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia. – London: NICE, 2002.
45. Nayer De A., Windhager E., Irmansyah X. et al. Efficacy and tolerability of quetiapine in patients with schizophrenia switched from other antipsychotics // *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* – 2003. – Vol. 7. – P. 59–70.
46. Remington G., Kapur S., Zipursky R.B. Pharmacotherapy of first-episode schizophrenia // *Br. J. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 172, Suppl. 33. – P. 66–70.
47. Robinson D., Woerner M.G., Alvir J.M. et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia disorder // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 56. – P. 241–247.
48. Roy M.A., Merette C., Maziade M. Subtyping schizophrenia according to outcome and severity: a search for homogeneous subgroups // *Schizophr. Bull.* – 2001. – Vol. 27. – P. 115–138.
49. Sacristan J.A., Gomez J.C., Montejó A.L. et al. Doses of olanzapine, risperidone, and haloperidol used in clinical practice: results of prospective pharmacoepidemiologic study. EFESO Study Group // *Clin. Ther.* – 2000. – Vol. 22. – P. 583–599.
50. Sanger T.M., Lieberman J.A., Tohen M. et al. Olanzapine versus haloperidol treatment in first-episode psychosis // *Am. J. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 156. – P. 79–87.
51. Scottish Schizophrenia Research Group. The Scottish first episode schizophrenia study VIII. Five-year follow-up: clinical and psychosocial findings // *Br. J. Psychiatry.* – 1992. – Vol. 161. – P. 496–500.
52. Shepherd M., Watt D., Falloon I. et al. The natural history of schizophrenia: a five-year follow-up study of outcome and prediction in a representative sample of schizophrenics // *Psychol. Med. Monogr. Suppl.* 15. – Cambridge: Cambridge University Press, 1989. – P. 1–46.
53. Snarterse M., Welch R. A retrospective, naturalistic review comparing clinical outcomes of in-hospital treatment with risperidone and olanzapine // *Clin. Drug Invest.* – 2000. – Vol. 20. – P. 159–164.
54. Spenser E., Birchwood M., McGovern D. Management of first-episode psychosis // *Adv. Psychiatr. Treat.* – 2001. – Vol. 7. – P. 133–142.
55. Stanniland C., Taylor D. Tolerability of atypical antipsychotics // *Drug Saf.* – 2000. – Vol. 22, N 3. – P. 196–214.
56. Strip E. Memory impairment in schizophrenia: perspectives from psychopathology and pharmacotherapy // *Can. J. Psychiatry.* – 1996. – Vol. 41, Suppl. – P. 27–34.
57. Srisurapanont M., Disayavanish C., Taimkaew K. Quetiapine for schizophrenia (Cochrane Review) // *Cochrane Library*, Issue 2, Oxford: Update Software, 2003.
58. Taylor D.M., McAskill R. Atypical antipsychotics and weight gain: a systematic review // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2000. – Vol. 101. – P. 416–432.
59. Tilden D., Aristides M., Meddis D. et al. An economic assessment of quetiapine and haloperidol in patients with schizophrenia only partially responsive to conventional antipsychotics // *Clin. Ther.* – 2002. – Vol. 24. – P. 1648–1667.
60. Tuunainen A., Wahlbeck K., Gilbody S.M. Newer atypical antipsychotic medication versus clozapine for schizophrenia (Cochrane Review) // *Cochrane Library*, Issue 2, Oxford: Update Software, 2003.
61. The usefulness and use of second-generation antipsychotic medications – an update. An update of the review of evidence and recommendations by a Task Force of the World Psychiatric Association / N.Sartorius, W.W.Fleischhacker, A.Gjerris et al. (Eds.) // *Cur. Opin. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 16, Suppl. 1. – S. 1–52.
62. Verdoux H., Lengronne J., Liraud F. et al. Medication adherence in psychosis: predictors and impact on outcome. A 2-year follow-up of first admitted subjects // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2000. – Vol. 102. – P. 203–210.
63. Voruganti L., Cortese L., Owyemi L. et al. Switching from conventional to novel antipsychotic drugs: results of a prospective naturalistic study // *Schizophr. Res.* – 2002. – Vol. 57, N 2–3. – P. 201–208.
64. Weiden P.J., Olfson M. Cost of relapse in schizophrenia // *Schizophr. Bull.* – 1995. – Vol. 21. – P. 419–429.
65. World Health Organization. Choosing interventions: effectiveness, quality, costs, gender, and ethics (EQC). Global programme on evidence for health policy (GPE). – Geneva: WHO, 2000.
66. Wyatt R.J. Neuroleptics and the natural course of schizophrenia // *Schizophr. Bull.* – 1991. – Vol. 17. – P. 325–351.
67. Wyatt R.J., Damiani L., Henter I. First episode schizophrenia // *Br. J. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 172, Suppl. 33. – P. 77–83.

PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF MAINTENANCE THERAPY WITH SEROQUEL, RISPOLEPT AND ZYPREXA IN PATIENTS WITH FIRST SCHIZOPHRENIC EPISODE

E. B. Lyubov, E. B. Chapourin, Yu. Yu. Churilin

Background: Rational choice of atypical antipsychotic in 'target' groups determines minimal medical costs and achieving the maximum clinical effect of treatment. Method: Mathematical (Markov) analysis cost-utility of a 5-year maintenance therapy with Seroquel, Risperidone and Zyprexa in patients with first episode of disease. Results: The profiles of adverse effects of the agents compared strongly influence the clinical and economic efficacy of treatment. On parameters of utility, safety and tolerability Seroquel was superior to Zyprexa and Risperidone; medical costs in using Seroquel and Risperidone were similar (397,5 and 406,4 thousand roubles, 2005) while Zyprexa happened to be more expensive (519,8 thousand

roubles). The utility of Risperidone, Seroquel and olanzapine treatment was respectively 2,855, 3,055 and 2,928 QALY. The ratio costs / utility (1 QALY) for Risperidone, Seroquel and Zyprexa was respectively 139,3, 133,0 and 177,5 thousand roubles. The cost for adding 1 QALY, if compared to Risperidone treatment, was for Seroquel respectively 43,68 and 1691,5 thousand roubles. The advantages of Seroquel persisted within the wide range of changes of the main parameters. Conclusions: Seroquel can be considered as a medication of choice for maintenance treatment of patients with first schizophrenic episode, especially those with high risk for extrapyramidal and some metabolic (weight gain) adverse effects.