

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ «ПОЛЕЗНОСТЬ–ЗАТРАТЫ» ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ АБИЛИФАЕМ, ЗЕЛДОКСОМ, ЗИПРЕКСОЙ, РИСПОЛЕПТОМ, СЕРОКВЕЛЕМ И СОЛИАНОМ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

Е. Б. Любов

ФГУ «Московский НИИ психиатрии Росздрава»

В рандомизированных контролируемых испытаниях (РКИ) действенность поддерживающей терапии атипичными антипсихотиками (АА) сходна [19, 46], но различны профили их нежелательных эффектов [11, 15, 23, 30, 35, 45], и это оказывает опосредованное влияние на клиническую эффективность АА в реальной практике. Современная парадигма психиатрии как отрасли медицины на первый план при выборе «правильного препарата для правильного пациента» выдвигает безопасность лечения [7], для 70% больных шизофренией – многолетнего [2]. Результат лечения больных шизофренией в настоящее время рассмотрен с разных точек зрения: стойкая редукция психопатологической симптоматики, минимизация нежелательных эффектов, возможность более полного социального восстановления (выздоровления) и повышения качества жизни больных, а также стоимостной аспект терапии [2, 26, 38]. Выраженные или «неприемлемые» [37] для данного пациента нежелательные действия снижают его качество жизни, обостряют проблемы комплайенса, столь актуальные при лечении хронических болезней.

Для интегральной оценки терапевтического вмешательства все чаще используется оценка влияния терапевтического вмешательства на качество жизни пациента [2, 13, 17, 22]. Внимание к качеству жизни пациента в психиатрии – свидетельство модели психиатрической помощи, ориентированной на его социальное выздоровление [4]. АА с их улучшенной (по крайней мере, в аспекте неврологических расстройств) безопасностью и широким спектром действия наиболее соответствуют заданному вектору при лечении шизофрении. В зарубежных клинических руководствах АА на основании доказательных данных представлены как препараты первого выбора при лечении шизофрении [12, 32, 33, 40]. При рациональной терапии в условиях ограниченных финансовых ресурсов применение АА для под-

держивающей терапии шизофрении может быть обоснованным в случае неэффективности или непереносимости побочных эффектов терапии типичными нейролептиками (ТН) [10]. В России доля получающих АА пациентов (исключая азалептин, отечественный генерик клозапина) не превышает 5–10% (по данным аптечного и больничного аудита, RMBC, 2005–2009). Их ограниченное использование связано, в первую очередь, с высокой стоимостью терапии по сравнению с типичными нейролептиками (ТН), но отпускная цена препарата сама по себе не определяет его ценности в медицинском и социальном аспектах [2]. ТН и АА отличаются не только суточной стоимостью (предмет простейшего стоимостно-минимизационного анализа), но компонентами медицинских издержек. При лечении ТН преобладают затраты на госпитализацию, что во многом является следствием самовольного обрыва терапии (более чем у 60% больных шизофренией ремиссии фармакозависимы). При выборе АА преобладающие затраты приходятся на лекарственное обеспечение [2, 13, 17], однако вклад в региональный валовой продукт приступившего к работе на фоне оптимизированной терапии пациента соответствует круглогодичным затратам на обеспечение АА 3–4-х больных, что подчеркивает социальный эффект и обоснованность формально более дорогого лечения.

Описание и обоснование модели

Проведено моделирование фармакоэкономического прогноза долгосрочного применения АА, зарегистрированных в РФ: абилифая, зелдокса, зипрексы, рисполепта, сероквеля, солиана (здесь и далее препараты приведены в алфавитном порядке) у больных хронической шизофренией, составляющих 80% охваченных фармакотерапией больных шизофренией на участке ПНД [2]. Моделирование целесообразно в связи с отсутствием систематиче-

ских данных о длительной поддерживающей терапии АА в РФ и абилифаем, в частности [1, 6, 7]. Модель учитывала факторы, возникающие при терапии больных шизофренией: комплаенс, рецидивы, перевод на другой препарат, влияние экстрапирамидных расстройств (ЭПР), сексуальных нарушений, повышения веса и их совокупное влияние на стоимость терапии и качество жизни пациентов [5, 37]. В моделировании поддерживающей терапии избранными АА оценены суммарные медицинские издержки, включая затраты на лекарственную терапию, стоимость медицинских (психиатрических) услуг (МУ), число «дней без болезни» (вне обострения или рецидива). Использованы метод «стоимость-полезность» (Cost-Utility Analysis) и наиболее распространенная единица измерения полезности – годы качественной жизни (Quality Adjusted Life Years, или QALY): величина, количественно обобщающая качество и продолжительность жизни через умножение длительности времени в годах на стандартизированный коэффициент (QALY weight или preference score) в интервале 0 (смерть) – 1 (качество жизни при полном здоровье). Данный коэффициент отражает полезность – численно выраженную величину, предпочтение пациента быть в данном состоянии [2]. Полезность, рассматриваемая с точки зрения экономики здравоохранения, отражает меру предпочтения или желания человека иметь данное состояние здоровья или достичь его посредством лечения [8, 9]. Фармакоэкономический анализ основан на данных моделирования поддерживающей (5-летней) терапии АА, минимальной для больных шизофренией с высоким риском рецидивов или обострений [6, 8]. Для расчетов использован программный пакет DATA 3.0 TreeAge Inc. Прогноз стоимости, полезности и прочих эффектов АА основан на описывающей процесс терапии модели Маркова [2, 8, 9]. Процесс терапии разбит на 20 циклов по 3 месяца. В течение цикла гипотетический пациент мог пребывать в одном из 10 выделенных состояний, характеризующихся стоимостью, полезностью и частотой перехода в другие состояния. В анализе обобщены рекомендации клинических руководств по лечению шизофрении, данные о клинической эффективности и безопасности из крупных проспективных исследований и систематических обзоров (уровень доказательности «А»), подходы к психофармакотерапии пациентов в РФ. Предполагается, что сравниваемые АА сходны по долгосрочной действенности [12, 39, 46], но отличны по профилю (рisku) распространенных и вызывающих наибольший дистресс побочных эффектов (ЭПР, повышение веса (ожирение), сексуальные нарушения). Учтена неоднородность состояния больных шизофренией в аспекте полезности в диапазоне 0,42–0,75 в зависимости от тяжести заболевания [34]. Для испытывающих нежелательные явления фармакотерапии, базовые значения полезности уменьшены до отрицательных величин. Предполагается, что все

пациенты изначально были респондерами, комплаентными к лечению пероральными антипсихотиками. В противном случае для них препаратами выбора становились пролонгированные формы ТН или АА [6]. Резистентными к терапии полагались пациенты без симптоматического улучшения, прошедшие три курса терапии антипсихотиками разных химических классов длительностью не менее 6 недель [10].

В качестве препарата первой линии выступал каждый из АА сравнения при отсутствии определенных рекомендаций на этот счет. При рецидиве (обострении) из-за адаптации к терапевтической дозе АА пациент переводился в группу с более высокой дозой или на последующую линию терапии. При некомплаентности и последующем рецидиве (обострении) пациент госпитализировался и после стабилизации состояния переводился на ТН/АА пролонгированного действия или на пероральную терапию АА с меньшим риском нежелательных действий, послуживших причиной самовольного прекращения лечения. Для большинства схем в качестве второй линии терапии выбран сероквель, поскольку он широко представлен на фармацевтическом рынке и обладает лучшим профилем безопасности при длительном применении, чем rispoleпт, солиан (меньший риск ЭПР и гиперпролактинемии в средних и высоких дозах) или zipрекса (меньший риск повышения веса и последующих медицинских осложнений). Описание терапии при различных состояниях приведено в табл. 1.

Так, доза рисперидона 2–6 мг в день эффективнее более низкой или высокой доз; доза оланзапина 10 мг в сутки более эффективна, чем низкие дозировки; 600 мг в сутки сероквеля эффективнее, чем более низкие дозы; 160 мг в сутки зельдокса эффективнее, чем 80 мг; арипипразол в дозе 15 мг в сутки по крайней мере так же эффективен, как и в дозе 30 мг в сутки [46]. Терапия третьей линии представлена азалептином, резервированным для резистентных пациентов, около 30% которых отвечают на терапию [12], остальные претерпевают частые и длительные госпитализации, в среднем занимающие более половины 5-летнего периода [2]. У некомплаентных пациентов (критерий несоблюдения лекарственного режима традиционен – пропуск более 20% времени курса лечения) использовалась терапия клопиксолом (препарат с наименьшим риском ЭПР из депонированных форм ТН) в 75% случаев и rispoleптом-конста (единственный АА пролонгированного действия) в 25% случаев (при непереносимости ЭПР на фоне клопиксола-депо у некомплаентных больных). При рецидиве (обострении) 40% пациентов госпитализировались в течение 90 дней, в 30% случаев – лечились в дневном стационаре (ДС) в течение 45 дней или интенсивно амбулаторно 45 дней, как обычно в повседневной практике [2]. Госпитализация приводит к существенному, а лечение в ДС и интенсивное амбулаторное лечение – к умеренному снижению

Описание терапии при различных состояниях модели Маркова [25, 46]

№	Состояние	Суточная дозировка препаратов
1	Терапия начальной дозой препарата первого выбора	Абилифай – 15 мг, зелдокс – 120 мг, зипрекса – 10 мг, рисполепт – 4 мг, сероквель – 600 мг, солиан – 600 мг
2	Терапия максимальной дозой препарата первого выбора	Абилифай – 30 мг, зелдокс – 180 мг, зипрекса – 20 мг, рисполепт – 8 мг, сероквель – 800 мг, солиан – 1000 мг
3	Терапия начальной дозой препарата первого выбора с корректором ЭПР	Абилифай – 15 мг, зелдокс – 120 мг, зипрекса – 10 мг, рисполепт – 4 мг, сероквель – 600 мг, солиан – 600 мг, циклодол – 6 мг
4	Терапия максимальной дозой препарата первого выбора с корректором ЭПР	Абилифай – 30 мг, зелдокс – 180 мг, зипрекса – 20 мг, рисполепт – 8 мг, сероквель – 800 мг, солиан – 1000 мг, циклодол – 6 мг
5	Терапия начальной дозой препарата второго выбора	Абилифай, зелдокс, зипрекса, рисполепт, солиан – сероквель – 600 мг, для схемы сероквель – абилифай – 15 мг
6	Терапия начальной дозой препарата второго выбора с корректорами ЭПР	Абилифай, зелдокс, зипрекса, рисполепт, солиан – сероквель – 600 мг, для схемы сероквель – абилифай – 15 мг, для всех схем циклодол – 6 мг
7	Терапия максимальной дозой препарата второго выбора	Абилифай, зелдокс, зипрекса, рисполепт, солиан – сероквель – 800 мг, для схемы сероквель – абилифай – 30 мг
8	Терапия максимальной дозой препарата второго выбора с корректором ЭПР	Абилифай, зелдокс, зипрекса, рисполепт, солиан – сероквель – 800 мг, для схемы сероквель – абилифай – 30 мг, для всех схем циклодол – 6 мг
9	Терапия пролонгированными формами ТН или АА	Клопиксол 200 мг в 3 недели или рисполепт конста 50 мг в 2 недели
10	Терапия азалептином	Азалептин 600 мг

Таблица 2

Частота нежелательных эффектов терапии атипичными антипсихотиками
[5, 7, 14, 16, 18, 20, 24, 31, 36, 37, 41–44]

Препарат	Частота ЭПР (%)*	Доля (%) пациентов с увеличением веса более 7% от начального	Доля (%) пациентов, испытывающих сексуальные расстройства
Абилифай	2–10	7,3	5,5
Зелдокс	2–22	7	22
Зипрекса	8–28	27–45	35
Рисполепт	18–50	3,4–43	43
Сероквель	2–13	0–24	18
Солиан	10–37	20	16

Примечания: * – экстрапирамидные расстройства (ЭПР) оценены по потребности в корректорах.

Таблица 3

Стоимость психиатрических услуг

Элементы медицинских затрат	Базовая стоимость (руб. 2009)
Стоимость койко-дня в ПБ	1590,92
Стоимость дня лечения в ДС	536,22
Стоимость амбулаторного визита к психиатру	310,41

качества жизни пациента и потере полезности (QALY) на протяжении цикла. Риск нежелательных эффектов сравниваемых АА указан в табл. 2.

Стоимость психиатрических услуг рассчитана на основании утвержденных Правительством РФ тарифов (в ред. Постановления Правительства РФ от 05.12.2008 №913 «О программе государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2009 год») с учетом методических рекомендаций (в ред. Письма ФФОМС от 24.08.2005 №4085/40-3/И «О формировании и экономическом обосновании территориальной программы государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2006 год»). При расчете стоимости психиатрических услуг базовые

тарифы умножены на средневзвешенный региональный коэффициент 1,144 и коэффициенты по профилю заболевания («Психиатрия») для каждого типа услуг (табл. 3).

Данные о затратах на лекарства приведены в табл. 4. При расчете стоимости лекарственной терапии использованы усредненные цены в московских аптеках из базы данных «Медицина для Вас» (<http://www.medlux.ru>) на июнь 2009 года.

У 50% пациентов после купирования острого состояния отмечаются депрессивные расстройства [2]. Использована типовая схема лечения постпсихозной депрессии: амитриптилин 150 мг/сут у 70% пациентов или флуоксетин 20 мг/сут для 30% пациентов, плохо переносящих амитриптилин в терапевтической дозе. Стоимость такого лечения составили 5,2 руб. в сутки. Коррекция ЭПР проводилась циклодолом в средней суточной дозе 6 мг. Другие корректоры не рассмотрены в связи с их редким применением в РФ.

Частота рецидивов (обострений) для соблюдающих и не соблюдающих режим лечения пациентов, доли пациентов, испытывающих нежелательные действия, представлены в табл. 6.

Результаты

Основные результаты вычислений представлены в табл. 7.

Стоимость терапии солианом наиболее высокая – 741,7 тысяч руб., самая низкая стоимость при терапии рисполептом – 636,8 тысяч руб. Стоимость терапии абилифаем занимает вторую позицию после рисполепта – 677,4 тысяч руб. Наибольшей полезностью обладает терапия абилифаем – 3,099 QALY, наименьшей рисполепт – 2,896 QALY. Вычислены коэффициенты отношения стоимость/полезность (C/E) и отношения приращение стоимости/приращение полезности (C_i/E_i). Наименьшее (то есть доминирующее в анализе) значение

Стоимость лекарственной терапии

Препарат	Производитель	Цена (руб.)	Стоимость 1 мг (руб.)	Доза препарата первого выбора, мг	Стоимость сут. дозы препарата первого выбора, (руб.)	Доза препарата второго выбора,	Стоимость сут. дозы препарата второго выбора, (руб.)
Абилифай, табл. 15 мг №28	Бристоль-Майерс Сквиб	5 642,8	13,44	15	201,5	30	403,1
Зелдокс, капс. 60 мг №30	Пфайзер ГмБХ, произв. Генрих Мак Насл.ГмБХ и Ко.КГ. – Германия	3 989,8	2,22	120	266,0	180	399,0
Зипрекса, табл. 10 мг №28	Эли Лилли	5 861,0	20,93	10	209,3	20	418,6
Рисполепт, табл. 4 мг №20	Янссен Фармацевтика Н.В. [Бельгия], произв. Янссен-Силаг С.п.А. – Италия	2 849,7	35,62	4	142,5	8	285,0
Сероквель, табл. 200 мг №60	АстраЗенека ЮК Лтд – Великобритания, Уп. ЗиО-Здоровье ЗАО – Россия	5 560,2	0,46	600	216,85	800	370,7
Солиан, табл. 200 мг №30	Санофи-Винтроп Индастри – Франция	4 801,4	0,40	600	206,77	1000	400,1
Рисполепт Конста, порошок для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия 50 мг №1	Янссен-Силаг АГ [Швейцария], произв. на Алкермес Контроллед Терапеутикс II – США	12 528,6	334,10	3,57	1 192,7		
Клопиксол депо, раствор для внутримышечного введения 200 мг/мл, ампулы по 1 мл №10	Х.Лундбек А/О – Дания	3 250,9	1,63	9,52	13,4		
Азалептин, табл. 100 мг №50	Органика ОАО (Новокузнецк) Россия	306,3	0,06	600	36,8		
Амитриптилин, таблетки, покрытые оболочкой 25 мг №50	ЗАО «Мастерлек» (Россия)	47,8	0,04	150	5,7		
Флуоксетин, капс. 20 мг №20	Оболенское фармацевтическое предприятие ЗАО – Россия	78,8	0,20	20	3,9		
Циклодол, табл. 2 мг №50	Фармакон (Россия)	64,6	0,65	6	3,9		

Таблица 5

Полезность состояний и величина ее снижения в ряде клинических ситуаций
[17, 22, 29, 34]

Состояние	Индекс полезности
Медикаментозная ремиссия	0,75
Резистентность к терапии	0,42
ЭПР	-0,09
Увеличение веса более, чем на 7% от исходного	-0,05
Сексуальные расстройства	-0,05
Депрессивные расстройства	-0,14
Некомплаентность пациентов в течение одного цикла	-0,22
Непереносимость терапевтической дозы препарата вне стационара в течение одного цикла	-0,22
Госпитализация	-0,33
Амбулаторное купирование рецидива или обострения или лечение в ДС	-0,13

C/E при выборе абилифая – 218,6 тысяч руб./QALY, далее 219,9 тысяч руб./QALY, 230,6 тысяч руб./QALY для рисполепта и сероквелля, соответственно, наибольшее значение C/E у солиана – 253 тысяч руб./QALY. Коэффициент C_i/E_i рассчитан относительно стоимости и полезности лечения рисполептом, поскольку это схема терапии с наименьшей

полезностью. Наименьший коэффициент C_i/E_i у терапии абилифаем 200 тысяч руб./QALY, сероквеллем – 401,7 тысяч руб./QALY, наибольший – при выборе солиана – 2 943,3 тысяч руб./QALY. Фармакоэкономический порог приемлемости затрат на дополнительный QALY обычно составляет 20 тысяч долларов США [2], то есть около 600 тысяч руб. (2009). С учетом паритета покупательской способности (Российский статистический ежегодник – 2008, <http://www.gks.ru>) приемлемая величина QALY в РФ не превысит 60 тысяч руб. Таким образом, из трех схем сравнения, согласно «порогу» QALY, выбор абилифая в качестве препарата первой линии оптимален, несмотря на незначительное (около 6,5% за пять лет), превышение полной стоимости схемы лечения рисполептом. Структура медицинских затрат указана в табл. 8.

На обеспечение пациентов АА за 5 лет приходится 40–54% медицинских затрат при среднем показателе для отечественных больных шизофренией 15–25% [2]. Стоимость психиатрических услуг для абилифая, зелдокса и сероквелля составит не более 50% в отличие от остальных АА. Наименьшие затраты на МУ при терапии сероквеллем и абилифаем за 5 лет, для остальных АА они выше на 15–55 тысяч руб. Согласно прогнозу, число «дней без болезни» превысит 83,2% срока моделирования для всех АА (табл. 9). Наибольшее число «дней без болезни»

Частота рецидивов, несоблюдения лекарственного режима, нежелательных действий за цикл [7, 45]

Параметр	Доля пациентов
Доля некомплайентных пациентов без ЭПР	0,013
Доля некомплайентных пациентов с ЭПР	0,18
Доля комплаиентных пациентов, испытывающих рецидив или обострение	0,0625
Доля некомплайентных пациентов, испытывающих рецидив или обострение	0,209
Доля пациентов, испытывающих ЭПР, абилифай	0,135
Доля пациентов, испытывающих ЭПР, зелдокс	0,2
Доля пациентов, испытывающих ЭПР, зипрекса	0,2
Доля пациентов, испытывающих ЭПР, рисполепт	0,32
Доля пациентов, испытывающих ЭПР, терапия пролонгированными формами ТН	0,1
Доля пациентов, испытывающих ЭПР, сероквель	0,1
Доля пациентов, испытывающих ЭПР, солиан	0,37
Доля пациентов с увеличением веса более 7% от исходного, абилифай	0,073
Доля пациентов с увеличением веса более 7% от исходного, зелдокс	0,07
Доля пациентов с увеличением веса более 7% от исходного, зипрекса	0,45
Доля пациентов с увеличением веса более 7% от исходного, рисполепт	0,28
Доля пациентов с увеличением веса более 7% от исходного, сероквель	0,18
Доля пациентов с увеличением веса более 7% от исходного, солиан	0,20
Доля пациентов, испытывающих сексуальные расстройства, абилифай	0,055
Доля пациентов, испытывающих сексуальные расстройства, зелдокс	0,22
Доля пациентов, испытывающих сексуальные расстройства, зипрекса	0,35
Доля пациентов, испытывающих сексуальные расстройства, рисполепт	0,43
Доля пациентов, испытывающих сексуальные расстройства, сероквель	0,18
Доля пациентов, испытывающих сексуальные расстройства, солиан	0,16
Доля пациентов с депрессивной симптоматикой	0,5

Таблица 7

**Полная стоимость, полезность, отношение «стоимость/полезность»,
стоимость приращения полезности относительно рисполепта**

АА	Стоимость (руб.)	Полезность (QALY)	Стоимость/полезность (руб./QALY)	Стоимость приращения полезности относительно рисполепта, руб. /QALY
Абилифай	677 401	3,099	218 568	200 000
Зелдокс	732 188	3,033	241 391	696 860
Зипрекса	698 444	2,938	237 737	1 483 472
Рисполепт	636 816	2,896	219 869	-
Сероквель	709 682	3,078	230 587	401 719
Солиан	741 736	2,932	252 981	2 943 295

Таблица 8

**Структура медицинских затрат при лечении
сравниваемыми АА**

АА	Затраты на фармако-терапию (руб.)	Затраты на психиатрические услуги	Затраты на фармако-терапию (%)	Затраты на психиатрические услуги (%)
Абилифай	342 222	335 179	50,52	49,48
Зелдокс	381 728	350 460	52,14	47,86
Зипрекса	347 984	350 460	49,82	50,18
Рисполепт	257 936	378 880	40,50	59,50
Сероквель	382 533	327 149	53,90	46,10
Солиан	350 933	390 803	47,31	52,69

Таблица 9

Дни «без болезни» при лечении сравниваемыми АА

АА	Ожидаемое число «дней без болезни»	Ожидаемое число «дней без болезни» (%)
Абилифай	1 595	87,40
Зелдокс	1 574	86,24
Зипрекса	1 574	86,24
Рисполепт	1 535	84,10
Сероквель	1 606	88,01
Солиан	1 519	83,22

при лечении сероквелем и абилифаем, минимальное – при выборе солиана.

При сходной противорецидивной действенности в РКИ АА на полную стоимость и эффективность длительной терапии существенное влияние оказывает профиль нежелательных явлений. Поэтому в указанных схемах терапии при базовых параметрах модели абилифай доминирует в аспекте «затраты-полезность» над прочими АА. Лечение АА сходно по затратам на их обеспечение (разница около 20%). Несмотря на несколько меньшую суточную стоимость терапии рисполептом, суммарные затраты сравнимы со стоимостью терапии абилифаем, который обладает более благоприятным профилем побочных эффектов (минимальный риск развития ЭПР, повышения веса, симптомов гиперпролактинемии), большей полезностью терапии и меньшей стоимостью в расчете на QALY. Значения стоимости терапии остальными АА превосходят издержки терапии абилифаем. Расчет отношения приращения стоимости к приращению полезности по отношению к терапии рисполептом показывает, что абилифай доминирует в ряду сравниваемых АА.

Анализ чувствительности модели терапии шизофрении АА проведен для оценки устойчивости конечных результатов к изменению параметров модели [2], что важно при научно доказательном выборе АА. Наибольшее влияние на результаты моделирования оказывает стоимость психиатрических услуг. При росте тарифов вдвое (в 1,92 раза) медицинские затраты, выросшие за последние 10 лет почти на порядок, при выборе рисполепта и абилифая уравниваются, а затраты на лечение прочими АА будут большими. Остальные параметры – частота ответа на вторую линию терапии, частота рецидивов (обострений) комплаентных или некомплаентных пациентов, доля некомплаентных пациентов среди больных без/с ЭПР – не оказывают существенного влияния на результаты модели.

Ограничения моделирования заключены в самом подходе, который лишь приближен к реальной практике [2]. Не учтена стоимость подбора терапевтической дозы АА в связи с ее незначительностью по сравнению с пятилетними издержками терапии. Данные о длительном применении АА на популяционном уровне скудны. РКИ не позволяют определить дифференцированные критерии их выбора (за исключением клозапина). При оценке полезности состояний использованы данные американской популяции [34], но взгляды на проблемы психического здоровья и желаемые результаты лечения близки в экономически развитых странах. Не учтено влияние на качество жизни поздней дискинезии, риск возникновения которой на порядок ниже при выборе АА по сравнению с ТН [10, 12, 39]. Дизайн заложенных в модель РКИ и их мета-анализов затрудняют перекрестное сравнение АА. Модель основана на публикациях, в которых нельзя полностью исключить предвзятость исследователей [28, 47].

Выводы

Фармакоэкономический анализ указывает не на «худший» или «лучший» препарат, но на экономически наиболее предпочтительный в конкретной клинической ситуации («правильное лекарство для правильного пациента»), что позволяет осуществить научно обоснованный выбор лечения. Элементом управляемой психиатрической помощи становится выделение целевых субпопуляций пациентов, для которых первоочередной выбор АА сопряжен с с максимальным клинико-экономическим эффектом [2]. При современном уровне знаний об АА, выбор препарата должен осуществляться с учетом данных о его безопасности и переносимости, то есть с учетом ранних и поздних нежелательных эффектов и сопряженного с ними дистресса больного. Нежелательные явления тесно связаны с отношением пациента к лечению [27, 38] и, как следствие, с долговременным комплаенсом, ключевым фактором клинической эффективности поддерживающей терапии. Сексуальные расстройства [5], ЭПР вызывают наибольший дистресс [27] у молодых пациентов, например, в первом эпизоде психоза, когда непрерывное антипсихотическое лечение – залог долгосрочного благоприятного клинико-функционального прогноза шизофрении в целом. Ожирение способствует развитию сахарного диабета 2 типа, что усугубляет функциональную несостоятельность больного и требует дополнительного лечения. Кроме того, повышение веса само по себе стигматизирует пациентов, влияя на качество жизни пациента (в группе риска – молодые девушки) и комплаенс даже на фоне значимого для больного клинического улучшения [37, 42]. Итак, чем более опасны и неприемлемы для пациента нежелательные явления (само обсуждение выбора препарата в этом ключе усиливает терапевтический альянс врача и пациента), тем больше объективизированных оснований выбора абилифая в качестве препарата первой линии для длительного лечения шизофрении, особенно в группе больных с высоким риском развития ЭПР, симптомов гиперпролактинемии и повышения веса. Залогом углубления и упрочения ремиссии становится систематическое лечение «дружественным» пациенту препаратом. Произведенные нами расчеты показывают, что выбор абилифая для длительного поддерживающего лечения больных шизофренией характеризуется наибольшей полезностью терапии и минимальной стоимостью в расчете на QALY. Иными словами абилифай превосходит другие АА (за исключением азалептина) в аспекте «затраты-полезность», требуя минимальных затрат для максимального улучшения качества жизни пациентов. Значения стоимости терапии остальными АА превосходят издержки терапии абилифаем. Расчет отношения приращения стоимости к приращению полезности по отношению к терапии рисполептом показывают, что абилифай доминирует в ряду сравниваемых АА. Применение абилифая позволяет

снизить затраты на психиатрические услуги, увеличить количество ожидаемых «дней без болезни». При определении фармакоэкономической позиции любого ТН или АА необходимо учитывать его клиническую эффективность в социальном аспекте [2]. Важно наполнить социальным содержанием каждый дополнительный день ремиссии. Каждый работающий москвич вносит в копилку подушевого

валового регионального продукта 493 189 руб. (2006 г.) (Российский статистический ежегодник – 2008, <http://www.gks.ru>), что соответствует годовым затратам на абилифай 15 мг в сутки для шести пациентов. Специальные реабилитационные программы (такие как поддерживаемое трудоустройство) для стабилизированных пациентов усилят социальный эффект оптимизированной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ворсина О.П., Сапожникова Е.В., Ярославцев Р.О., Троценко И.В. Применение арипипразола (Абилифай) в терапии шизофрении и шизоаффективных расстройств // Психиатрия и психофармакотерапия. 2009. Т. 11. С. 34–36.
2. Гурович И.Я., Любов Е.Б. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика в психиатрии. М.: Медпрактика-М, 2003. 264 с.
3. Гурович И.Я., Любов Е.Б., Винидиктова Г.И. и соавт. Клинико-социальная эффективность при внебольничном лечении шизофрении арипипразолом (абилифаем) // Социальная и клиническая психиатрия. 2009. Т. 19, Вып. 3. С. 37–46.
4. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Сторожакова Я.А. Психосоциальная терапия и психосоциальная реабилитация в психиатрии. М.: Медпрактика-М, 2004. 492 с.
5. Любов Е.Б. Арипипразол (абилифай): рациональный выбор при лечении шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. 2008. Т. 18, Вып. 4. С. 94–102.
6. Любов Е.Б., Чапурин С.А., Чурилин Ю.Ю. Фармакоэкономический анализ поддерживающей терапии сероквелем, rispолептом и зипрексой больных в первом эпизоде шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. 2005. Т. 15, Вып. 2. С. 50–57.
7. Любов Е.Б., Чапурин С.А., Чурилин Ю.Ю. Фармакоэкономический анализ пятилетней поддерживающей терапии больных шизофренией зелдоксом, rispолептом, сероквелем и солианом // Социальная и клиническая психиатрия. 2007. Т. 17, Вып. 1. С. 33–40.
8. Психиатрическая помощь больным шизофренией: Клиническое руководство / Под ред. В.Н.Краснова, И.Я.Гуровича, С.Н.Мосолова и соавт. М.: Медпрактика-М, 2007. 260 с.
9. 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.
10. American Psychiatric Association: Practice Guideline for the treatment of patients with schizophrenia. 2nd ed // Am. J. Psychiatry. 2004. Vol. 161, Suppl. 2. P. 1–114.
11. Billingham L.J., Abrams K.R., Jones D.R. Methods for the analysis of quality-of-life and survival data in health technology assessment // Health Technol. Assess. 1999. Vol. 3, N 10.
12. 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.
13. Casey D.E. The relationship of pharmacology to side effects // J. Clin. Psychiatry. 1997. Vol. 58, Suppl. 10. P. 55–62.
14. Cheer S.M., Wagstaff L.J. Quetiapine. A review of its use in the management of schizophrenia // CNS Drugs. 2004. Vol. 18, N 3. P. 173–199.
15. Chouinard G., Albright P.S. Economic and health state utility determinations for schizophrenic patients treated with risperidone or haloperidol // J. Clin. Psychopharmacol. 1997. Vol. 17, N 4. P. 298–307.
16. Coulouvrat C., Dondey-Nouvel L. Safety of amisulpride (Solian®): a review of 11 clinical studies // Int. Clin. Psychopharmacol. 1999. Vol. 14. P. 209–218.
17. 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.
18. De Nayer 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.
19. Ziprasidone: a review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder // Drugs. 2002. Vol. 62. P. 1217–1251.
20. Guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canada 3 ed. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2006.
21. Haddad P.M., Sharma S.G. Adverse effects of atypical antipsychotics: differential risk and clinical implications // 2007. Vol. 21. P. 911–936.
22. Kerwin R., Millet B., Herman E. et al. A multicentre, randomized, naturalistic, open-label study between aripiprazole and standard of care in the management of community-treated schizophrenic patients: Schizophrenia Trial of Aripiprazole (STAR) study // Eur. Psychiatry. 2007. Vol. 22. P. 433–443.
23. Kinon B.J., Ahl J., Stauffer V.L. et al. Dose response and atypical antipsychotics in schizophrenia // CNS Drugs. 2004. Vol. 18. P. 597–616.
24. Lalonde P. Evaluating antipsychotic medications: predictors of clinical effectiveness // Can. J. Psychiatry. 2003. Vol. 48, Suppl. 1. P. 3S–12S.
25. Lambert M., Conus P., Eide P. et al. Impact of present and past antipsychotic side effects on attitude toward typical antipsychotic treatment and adherence // Eur. Psychiatry. 2004. Vol. 19. P. 415–422.
26. LeLorier J., Gregoire G., Benhaddad A. et al. Discrepancies between meta-analyses and subsequent large randomized, controlled trials // N. Engl. J. Med. 1997. Vol. 337. P. 536–542.
27. 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.
28. Leucht S., Pitschel-Walz G., Abraham D. et al. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo: A meta-analysis of randomized controlled trials // Schizophr. Res. 1999. Vol. 35. P. 51–68.
29. Lieberman J.A. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 353. P. 1209–1223.
30. Marder S.R., Essock S.M., Miller A.L. et al. The Mount Sinai Conference on the pharmacotherapy of schizophrenia // Schizophr. Bull. 2002. Vol. 28. P. 5–16.
31. McEvoy J.P., Schleifer P.L., Frances A. The Expert Consensus Guideline series: Treatment of schizophrenia // J. Clin. Psychiatry. 1999. Vol. 60, Suppl. 11. P. 1–80.
32. 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.
33. Moller H.J. Definition, psychopharmacological basis and clinical evaluation of novel/atypical neuroleptics: Methodological issues and clinical consequences // World J. Biol. Psychiatry. 2000. Vol. 1. P. 75–91.
34. Mortimer A., Martin S., Loo H., Peuskens J. A double-blind, randomized comparative trial of amisulpride versus olanzapine for 6 months in the treatment of schizophrenia // Int. Clin. Psychopharmacol. 2004. Vol. 19, N 2. P. 63–69.
35. Nasrallah H. A review of the effect of atypical antipsychotics on weight // 2003. Vol. 28, Suppl. 1. P. 83–96.
36. Nasrallah H.A., Targum S.D., Tandon R. et al. Defining and measuring clinical effectiveness in the treatment of schizophrenia // Psychiatr. Serv. 2005. Vol. 56. P. 273–282.
37. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidance on the use of newer (atypical) antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia. Technology Appraisal No.43. London: NICE, 2002.
38. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Schizophrenia: Care interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care. London: Gaskell, 2002.
39. Peuskens J., Bech P., Moller H.J. Amisulpride vs. risperidone in the treatment of acute exacerbations of schizophrenia // Psychiatry Res. 1999. Vol. 88, N 2. P. 107–117.
40. Russell J.M., Mackell J.A. Bodyweight gain associated with atypical antipsychotics: epidemiology and therapeutic implications // 2001. Vol. 15. P. 537–551.
41. Sechter D., Peuskens J., Fleurot O. et al. Amisulpride vs. risperidone in chronic schizophrenia: results of a 6-month double-blind study // Neuropsychopharmacol. 2002. Vol. 27. P. 1071–1081.
42. Shim J.C., You Y.S., Kelly D.L. Aripiprazole treatment causes extrapyramidal side effects but not prolactin elevation: a disconnect of the striatal D2 occupancy story: case report // J. Clin. Psychopharmacol. 2008. Vol. 28. P. 353–354.
43. Stroup T.S., Lieberman J.A., McEvoy J.P. et al. CATIE Investigators. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of a pre-

vious atypical antipsychotic // Am. J. Psychiatry. 2006. Vol. 163. P. 611–622.

44. Tandon R., Jibson M.D. Comparing efficacy of first-line atypical antipsychotics: no evidence of differential efficacy between risperidone,

olanzapine, quetiapine, ziprasidone, and aripiprazole // Int. J. Psychiatry Clin. Pract. 2005. Vol. 9, N 3. P. 204–212.

45. Thompson S.G., Pocock S.J. Can meta-analyses be trusted? // Lancet. 1991. Vol. 338, N 8775. P. 1127–1130.

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ «ПОЛЕЗНОСТЬ–ЗАТРАТЫ» ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ АБИЛИФАЕМ, ЗЕЛДОКСОМ, ЗИПРЕКСОЙ, РИСПОЛЕПТОМ, СЕРОКВЕЛЕМ И СОЛИАНОМ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

Е. Б. Любов

Математическое (Марковское) моделирование показало, что отношение «затраты–полезность» наименьшее при выборе абилифая – 218 тысяч руб. (2009 года)/QALY. При сходной антирецидивной действенности сравнимых препаратов существенно влияние на клиническую эффективность терапии и суммарные медицинские издержки профиля нежелательных действий (повышение веса, экстрапирамидные расстройства) атипичных антипсихотиков. Абилифай, доминируя

в аспекте «затраты–полезность» в ряду сравниваемых препаратов, представляет собой антипсихотик первого выбора для поддерживающей терапии шизофрении в целевой субпопуляции больных шизофренией с высоким риском указанных нежелательных действий.

Ключевые слова: шизофрения, абилифай, фармакоэкономический модельный прогноз поддерживающего лечения «затраты–полезность».

PHARMACOECONOMICAL ‘COST-EFFECTIVENESS’ ANALYSIS FOR MAINTENANCE TREATMENT OF SCHIZOPHRENIC PATIENTS WITH ABILIFY, ZELDOX, ZYPREXA, RISPOLEPT, SEROQUEL AND SOLIAN

Е. В. Lyubov

Mathematical (Markoff) modeling shows that the cost-effectiveness parameter is lowest for Abilify, i.e. 218,000 rubles (2009) / QALY. Though the drugs compared produce similar anti-relapse effect, they differ on prevalence of side effects (gaining weight, extrapyramidal side effects) that significantly influence the clinical efficacy and total medical costs of treatment. Abilify dominates in the aspect of cost-effectiveness among other

drugs and happens to be a first-choice medication for maintenance treatment of schizophrenia in the target subgroup of schizophrenic patients with high risk of mentioned side effects.

Key words: schizophrenia, Abilify, pharmacoeconomic modeling ‘cost-effectiveness’ prognosis of maintenance treatment.

Любов Евгений Борисович – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения внебольничной психиатрии и организации психиатрической помощи, ФГУ «Московский НИИ психиатрии Росздрава»; тел.: (499) 748-1457