

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПЯТИЛЕТНЕЙ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ ЗЕЛДОКСОМ, РИСПОЛЕПТОМ, СЕРОКВЕЛЕМ И СОЛИАНОМ¹

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

Отделение внебольничной психиатрии и организации психиатрической помощи Московского НИИ психиатрии Росздрава

Многоуровневая оценка результатов лечения шизофрении включает отдельные клинические (ремиссия, рецидив и регоспитализация, нежелательные действия), реабилитационные (уровень социального функционирования, трудоспособность), гуманистические (качество жизни – КЖ) и экономические аспекты (3, 16, 32, 34, 53, 62). Сферы результатов не всегда связаны между собой, что подчеркивает неоднородность шизофрении и возможность улучшения в одной области без изменений в других (69), тогда как затраты не связаны напрямую с улучшением качества медицинской помощи (5). Расточительность и небезопасность неадекватной терапии особенно видны при применении атипичных антипсихотиков (АА) (2). При этом доля больных шизофренией, получающих АА в РФ, не превышает 5–10% (по данным аптечного и госпитального аудита RMBC, 2005), но и эта субпопуляция – тяжелое бремя для психиатрических служб. В первом квартале 2006 г. на лечение в программе ДЛО израсходовано 40% годового бюджета (7), что привело к новой волне ограничений фармацевтического бюджета.

Обострения или рецидивы – типичные проявления хронической шизофрении, требующие длительной поддерживающей фармакотерапии. Преимущества АА выявлены при длительном лечении в повседневной практике (65), но 75% больных шизофренией прерывают лечение в течение 1,5 лет (54). Восприятие пациентом нежелательных эффектов фармакотерапии – важный фактор несоблюдения режима поддерживающего лечения (60).

Основное различие между АА и типичными нейролептиками (ТН) определяется меньшим риском дозозависимых экстрапирамидных расстройств (ЭПР) и гиперпролактинемии (15, 43, 50, 71). Риск развития ЭПР среди АА снижается в ряду (15, 51): рисперидон → оланзапин → амисульприд → зель-

докс, кветиапин → клозапин. При выборе АА снижение риска ЭПР следует взвесить с метаболическими нежелательными явлениями (34) и сопряженным с последними риском медицинских заболеваний (56).

Сексуальные расстройства тягостны для большинства больных (4). Часть этих проблем связана с гиперпролактинемией (29). Риск ее развития снижается в ряду АА (15) рисперидон → амисульприд (в минимальных дозировках) → оланзапин (преодоляющая гиперпролактинемия в первые недели) → зипразидон, кветиапин (сходен с плацебо) → клозапин.

Дозозависимое увеличение массы тела – проблема длительного лечения АА. Потенциал увеличения веса у АА (15, 30, 34, 60, 63) снижается в ряду клозапин (наибольший среди АА?) → оланзапин → рисперидон → амисульприд, кветиапин → зипразидон (наименьший риск среди АА?). По мнению пациентов, половые расстройства и повышение веса – самые нежелательные и тягостные в ряду прочих (4, 27).

Фармакоэкономическая оценка совмещает параметры эффективности, безопасности и переносимости АА со стоимостными показателями. Недостаток доказательных данных о реальном ресурсосберегающем эффекте длительного применения отдельных АА отчасти компенсирует модельная прогностическая оценка.

Цель исследования

Сравнение результатов фармакоэкономического моделирования процесса пятилетней поддерживающей терапии шизофрении зельдоксом (зипразидон), рисполептом (рисперидон), сероквелом (кветиапин), солианом (амисульприд). Сравнимые АА входят в списки препаратов программы дополнительного лекарственного обеспечения (ДЛО).

Материалы и методы исследования

Модель построена для неоднородной популяции группы хронически больных шизофренией, в основном получающих лекарства по программе ДЛО:

¹ Здесь и далее торговые наименования препаратов приведены в алфавитном порядке.

более 60% на участке ПНД – инвалиды (1). Длительность поддерживающего лечения вытекает из клинических рекомендаций (6, 14). Оценены суммарные медицинские затраты при выборе АА: стоимость основной терапии АА, сопутствующей терапии депрессии и нежелательных явлений (ЭПР), осмотров в ПНД, затраты на лечение в психиатрической больнице (ПБ) и/или в дневном стационаре (ДС) в связи с обострениями или рецидивами. «Количество дней, свободных от болезни» (длительность ремиссии) стало критерием клинической эффективности поддерживающего лечения.

Использован метод затраты-полезность. Этот тип анализа важен, так как различные терапевтические подходы в разной мере влияют на КЖ больных (1, 12, 38) как на интегральный показатель выздоровления (3, 26), если под здоровьем понимать благополучие и уверенность в своей значимости и достоинстве. Пока среди 500 анализов «затраты-полезность», опубликованных за 25 лет (19), лишь 0,7% касаются терапии шизофрении. В фармакоэкономических исследованиях под полезностью понимают меру предпочтения пациента достичь определенного результата лечения, быть здоровым (1, 12, 38) и используют единицу QALY (Quality Adjusted Life Years), объединяющую КЖ и продолжительность жизни в годах, умноженную на стандартизованный коэффициент полезности в интервале от 0 (смерть) до 1 (полное здоровье). Для каждого варианта терапии рассчитан коэффициент приращения стоимости к приращению полезности относительно терапии с наименьшей полезностью:

$$\frac{\Delta \text{Cost}}{\Delta \text{Ut}} = \frac{\text{Cost1} - \text{Cost2}}{\text{Ut1} - \text{Ut2}},$$

где ΔCost , ΔUt – приращение стоимости и полезности, Cost1 , Cost2 – суммарные затраты, а Ut1 , Ut2 – полезность для сравниваемых вмешательств 1, 2, выраженные в QALY. Рассчитывалась стоимость единицы полезности (1 QALY) для каждой терапии:

$$\text{Kut} = \frac{\text{Cost}}{\text{Ut}},$$

где Kut – стоимость единицы полезности, Cost – стоимость, Ut – полезность, полученная в результате вмешательства, выраженная в QALY.

Описание и обоснование модели. Фармакоэкономический прогноз основан на результатах Марковского моделирования, примененного и в ряде отечественных исследований (1, 8), с использованием программного пакета DATA 3.0 TreeAge Inc. В процессе моделирования обобщены рекомендации руководств по лечению АА, доказательные данные о действенности и безопасности АА, полученные из систематических обзоров, подходы к ведению больных в отечественной повседневной практике. Сделаны следующие предположения: 1. АА имеют

сходный антирецидивный потенциал, но отличия в риске развития нежелательных эффектов в отдельных группах пациентов. 2. Все пациенты – респондеры, так как рекомендовано продолжение лечения эффективным в остром периоде препаратом (6, 14). Поддерживающие дозы АА – минимально эффективные, согласно тем же клиническим рекомендациям, соответствуя 300–600 мг хлорпромазинового эквивалента. 3. Стабилизированные пациенты соблюдают лекарственный режим пероральными формами АА, в противном случае они лечились бы депонированными формами нейролептиков (ДФН). 4. Препаратом первого выбора выступал каждый из АА сравнения. Больные без нежелательных явлений терапии продолжают терапию избранным АА в неизменной (начальной) дозе. 5. Любые нежелательные явления опасны для здоровья пациента и/или неприемлемы для него и требуют терапевтического решения. Развитие нежелательного действия (осложнения) и несвоевременная его коррекция (в том числе, заменой АА на другой) – результат неудовлетворительной клинической практики, усугубляющей бремя болезни (60, 61, 70).

Не учтены возможности нелекарственной коррекции ожирения и сексуальных расстройств, мало используемые в повседневной практике. При выявлении ЭПР присоединены корректоры, при неуспехе коррекции ЭПР в течение трех месяцев происходит смена АА на иной с меньшим риском развития ЭПР. Не учтена возможность коррекции ЭПР и сексуальных расстройств при снижении дозы АА, что требует дополнительного анализа риск/польза терапии и сопряжено с риском рецидива (обострения). 6. Используются величины полезности 8 состояний хронической шизофрении, соответствующие трем уровням позитивных и негативных симптомов и двум уровням когнитивных расстройств, с учетом поведенческих нарушений (48). «Бремя лечения» сопряжено с уменьшением полезности (48, 57) в ранжире 0,75–0,42 при ЭПР, сексуальных расстройствах, ожирении. 7. При рецидиве (обострении) из-за адаптации к текущей дозе АА пациент переводится в группу с более высокой дозой того же АА, при неуспехе маневра – на следующую линию терапии. 8. При несоблюдении режима лечения (не менее 20% времени пропусков приема АА), влекущем рецидив (обострение), пациент лечится амбулаторно, в ПБ или ДС и затем переведен на ДФН или на терапию АА с иным профилем нежелательных эффектов (14, 63), если причина несоблюдения режима связана с непереносимостью лечения. Частоты распределения больных в зависимости от условий лечения соответствуют повседневной практике (1). При рецидиве (обострении) 40% пациентов лечатся в ПБ в течение 90 дней, в 30% в ДС 45 дней (1) или амбулаторно (дополнительные 2 врачебных осмотра). Лечение в ПБ связано с существенной потерей QALY, в ДС и при амбулаторном лечении – с умеренным на протяжении цикла (44). Причины рецидивов (обострений)

Описание терапии при различных состояниях модели Маркова
(6, 14, 31)

	Состояние	Схема терапии АА (доза мг/день)
1.	Терапия начальной АА первой линии	Зелдокс – 120, рисполепт – 4, сероквель – 450, солиан – 600
2.	Терапия максимальной дозой АА первой линии	Зелдокс – 180, рисполепт – 6, сероквель – 750, солиан – 1000
3.	Терапия начальной дозой АА первой линии с корректорами ЭПР	Зелдокс – 120, рисполепт – 4, сероквель – 450, солиан – 600, циклодол – 6
4.	Терапия максимальной дозой АА первого выбора с корректорами ЭПР	Зелдокс – 180, рисполепт – 6, сероквель – 750, солиан – 1000, циклодол – 6
5.	Терапия начальной дозой АА второй линии	Для схем рисполепта, солиана – зипрекса (средняя суточная доза 17,5), для схемы зелдокса – сероквель 450, для схемы сероквеля – зелдокс 120
6.	Терапия начальной дозой АА второй линии с корректорами ЭПР	Для схем рисполепта, солиана – зипрекса (средняя суточная доза 17,5), для схемы зелдокса – сероквель 450, для схемы сероквеля – зелдокс 120 мг, для всех схем циклодол – 6
7.	Терапия максимальной дозой АА второй линии	Для схем рисполепта, солиана – зипрекса (средняя суточная доза 17,5), для схемы зелдокса – сероквель 750, для схемы сероквеля – зелдокс 180
8.	Терапия максимальной дозой АА второго выбора с корректорами ЭПР	Для схем рисполепта, солиана – зипрекса (средняя суточная доза 17,5), для схемы зелдокса – сероквель 750, для схемы сероквеля – зелдокс 180, для всех схем циклодол – 6
9.	Терапия ДФН	Клопиксол 200 мг/3 нед или Рисполепт Конста 50 мг/2 нед (50%)
10.	Терапия азалептином (клозапином)	Азалептин 600

следующие: несоблюдение режима лечения (40%); потеря эффективности (феномен адаптации) антипсихотика – 60% (74). При выборе ДФН выбраны единственная пролонгированная форма АА – рисполепт-конста и клопиксол-депо, по крайней мере, не менее эффективный чем прочие ДФН, но в меньшей степени вызывающий ЭПР среди депонированных форм ТН (25). 9. Резистентность к поддерживающему лечению определена при рецидивировании шизофрении на фоне лечения двумя АА, каждым в течение трех месяцев, когда назначается азалептин (клозапин) в неизменной дозе 600 мг. Клозапин, возможно, превосходит в действенности все нейролептики (20). В рандомизированных контролируемых исследованиях применяются дозы около 400 мг/сут (15), но в повседневной практике предпочтительнее дозы 300–450 мг/сут, сходные по клиническому эффекту с «высокими». Указанная в модели доза учитывает необходимость ее повышения части больным. Это состояние, накопительное для модели (не переходящее в иное), не исключает использования временного фактора – длительного лечения в ПБ, в среднем более половины времени в расчете на пациента (1). Эффект терапии (выписка из ПБ после очередного обострения или рецидива) достигается у 40% пациентов, резистентных к АА нового поколения (24). 10. Депрессия, распространенная у больных хронической шизофренией (47), связана с повышенным риском рецидива (обострения), низким социальным приспособлением и КЖ (39, 67) в большей мере, чем другие симптомы (41). 40% пациентов получали антидепрессанты (1, 2, 11). При широком применении любых АА антидепрессанты назначают такой доле больных (23, 30). Использована типовая (для России) схема лечения постшизофренической депрессии: амитрип-

тилин 150 мг/сут у 70% пациентов или флуоксетин 20 мг/сут для 30% пациентов, плохо переносящих ТЦА в терапевтической дозе (11). 11. Для коррекции ЭПР выбран циклодол 6 мг/сут (1).

Процесс терапии разбит на 20 циклов длительностью 3 месяца. В течение каждого цикла пациент мог пребывать в одном из выделенных состояний, характеризующихся затратами, полезностью и частотой перехода в другие состояния (табл. 1).

В схемы с препаратами первого выбора рисполептом и солианом при непереносимости их в максимальной дозе (в связи с ЭПР) препаратом второй линии введен зипрекса (оланзапин), что, однако, повышает риск метаболических нарушений. Частоты нежелательных эффектов сравниваемых АА приведены в табл. 2.

Стоимость медицинских услуг (МУ) рассчитана по утвержденным тарифам (10) и методическим рекомендациям (9) и не включает затраты на лекарственную терапию при госпитализации. При расчете стоимости МУ базовые тарифы умножены на средневзвешенный региональный коэффициент

Таблица 2

Частота нежелательных эффектов атипичных антипсихотиков (13, 15, 18, 21, 54, 58)

Препарат	Частота нежелательных явлений (%)		
	ЭПР*	Увеличение веса**	Сексуальные расстройства
Зелдокс	2–22	7	22
Зипрекса	8–28	27–45	35
Рисполепт	18–50	3–43	43
Сероквель	2–13	0–24	18
Солиан	10–37	20	16

Примечания: * – ЭПР оценивались по потребности в корректорах; ** – % от исходного веса.

1,144 и коэффициенты по профилю расстройства. Таким образом, койко-день в ПБ составил 505,14 руб., день лечения в ДС – 173,58 руб., осмотр в ПНД – 125,03 руб. При расчете лекарственных затрат использованы цены системы ДЛО в 2006 году за исключением зипрексы (введены скорректированные значения 2005 г.). При расчете стоимости суточной дозы зарегистрированная цена увеличена на 45% (сумма усредненной зарегистрированной надбавки по регионам РФ и НДС).

Учтен ежегодный рост тарифов на МУ в размере 15%, номинальное укрепление рубля 20% за пять лет. В расчетах использовался коэффициент дисконтирования 7% («Финанс» № 3, 23–29 января 2006 г.).

Данные об индексе полезности состояний и снижение полезности в случаях обострения (рецидива) или нежелательных эффектов представлены в табл. 3.

Частоты рецидивов для соблюдающих и не соблюдающих режим пациентов, доли пациентов, испытывающих побочные явления представлены в табл. 4.

Результаты моделирования представлены в табл. 5.

Наибольшей полезностью обладает терапия сероквелом, наименьшей рisperлептом и солиан. Предпочтение сероквеля как препарата первого выбора приемлемо, несмотря на незначительное (около 5% полной стоимости за пять лет) превышение суммарных затрат по сравнению с терапией рisperлептом. Наименьшие дополнительные затраты для «улучшения» полезности терапии влечет выбор сероквеля.

Структура медицинских затрат приведена в табл. 6.

Таблица 3

Полезность состояний и величина ее снижения в ряде клинических ситуаций (15, 22, 48, 57)

Состояние	Индекс полезности
Медикаментозная ремиссия	0,75
Резистентность к терапии	0,42
ЭПР	-0,09
Увеличение веса (ожирение)	-0,05
Сексуальные расстройства	-0,05
Депрессивная симптоматика	-0,14
Ухудшение психического состояния вследствие нарушения режима терапии (без лечения).	-0,22
Госпитализация	-0,33
Амбулаторное обострение (рецидив) или лечение в ДС	-0,13

Более 70% затрат пришлось на лекарственное обеспечение, что характерно для терапии АА в РФ (1, 2). В зарубежных фармакоэкономических анализах затраты на оказание профессиональной помощи значительно превосходят издержки на лекарства (28). Наименьшие пятилетние затраты на МУ ожидаются при терапии сероквелом, для других АА они выше на 7–22%. Прогнозируемое количество дней ремиссии превысит 80% за пять лет для всех АА, у сероквеля достигнет 88%.

Таблица 4

Частоты рецидивов, несоблюдения терапевтического режима, встречаемости побочных эффектов за цикл (15, 18, 22)

Параметр	Доля пациентов
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, зелдокс	0,2
Доля пациентов, испытывающих ЭПР, зипрекса	0,2
Доля пациентов, испытывающих ЭПР, рisperлепт	0,32
Доля пациентов, испытывающих ЭПР, терапия пролонгами	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, зелдокс	0,07
Доля пациентов с увеличением веса более 7% от исходного, зипрекса	0,45
Доля пациентов с увеличением веса более 7% от исходного, рisperлепт	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, зелдокс	0,22
Доля пациентов, испытывающих сексуальные расстройства, зипрекса	0,35
Доля пациентов, испытывающих сексуальные расстройства, рisperлепт	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 5

Суммарные медицинские затраты, полезность, отношение стоимость/полезность, стоимость приращения полезности в течение пятилетней терапии относительно рisperлепта

Препарат	Стоимость терапии (тыс.руб./пациент)	Полезность терапии (QALY)	Стоимость/полезность (тыс.руб./QALY)	Стоимость приращения полезности относительно рisperлепта
Зелдокс	520,663	3,033	171,655	550,515
Рisperлепт	439,826	2,886	152,381	–
Сероквель	462,975	3,072	150,685	124,384
Солиан	470,126	2,923	160,842	828,923

Структура медицинских затрат

	Стоимость лекарственной терапии (тыс. руб.)	Стоимость медицинских услуг (тыс. руб.)	Доля лекарственной терапии (%)	Доля медицинских услуг (%)
Зелдокс	404,101	116,562	77,61	22,39
Рисполепт	310,857	128,969	70,68	29,32
Сероквель	353,966	109,008	76,45	23,55
Солиан	337,521	132,605	71,79	28,21

Наименьшее время пероральные формы АА получают пациенты при выборе солиана (80% из пяти лет), как и при выборе рисполепта (81%), тогда как зелдокса – 84%, сероквеля – 87,5%. 73,5% пациентов, получающих сероквель, препарат первого выбора, завершат курс лечения этим же препаратом, при выборе зелдокса – 70%, рисполепта – 64%, солиана – 63%.

По ряду критериев клинической эффективности исследуемые АА расположены в следующем порядке.

Безопасность и переносимость: сероквель (лучшие) → зелдокс → рисполепт → солиан. Пятилетняя полезность терапии: сероквель (наибольшая) → зелдокс → рисполепт → солиан. Нагрузка на психиатрические службы: сероквель (минимальная) → зелдокс, рисполепт → солиан. Суммарные медицинские затраты: рисполепт (наименьшие) и сероквель (отличия: в пределах 5,5%) → солиан → зелдокс.

При сходной антирецидивной действенности АА на клиническую эффективность терапии и суммарные затраты существенное влияние оказывает профиль нежелательных эффектов. АА близки по стоимости (разница около 20%) и стоимости МУ. Несмотря на несколько более низкую суточную стоимость лекарственной терапии препаратом первой линии рисполептом, полные издержки сравнимы с таковыми при первом выборе сероквеля, отличного лучшим профилем нежелательных действий, большей полезностью терапии и меньшими затратами на 1 QALY. Затраты терапии солианом и зелдоксом превосходят таковую при выборе сероквеля. Расчет отношения приращения стоимости к приращению полезности по отношению к терапии рисполептом показывает, что в ряду зелдокс, сероквель, солиан доминирует сероквель.

Анализ чувствительности модели показал устойчивость результатов к изменению ряда параметров модели. 1. Стоимость МУ в интервале 0,7–2,2; при больших значениях терапия сероквелем оптимальна в аспектах затраты-полезность и суммарных медицинских затрат; меньших 0,7 стоимость лечения солианом будет ниже, чем у сероквеля при сохранении прочих тенденций. 2. Индекс роста цен на МУ в интервале 9–27% не изменит тенденции модели. Суммарные затраты при терапии рисполептом превысят таковые при выборе сероквеля при индексе роста цен более 27,5% в год. Вряд ли в течение 5 лет сохранятся столь высокие темпы роста цен. 3. Частота ответа на вторую линию терапии 40–65% (15, 63, 64) влияет на долю пациентов,

нуждающихся в перемене АА. У 25–50% пациентов происходит замена одних АА другими в связи с плохой переносимостью (2, 49). 4. Частота рецидивов (обострений) на фоне терапии 20–40% в год. Применение АА в «идеальных» условиях РКИ сокращает уровень рецидивов до 15%, тогда как на фоне ТН лишь до 25% (52). В повседневной практике на популяционном уровне преимуществ АА не выявлено (36, 42): частота только регоспитализаций при лечении АА достигает 60% в год (68, 72), как и при выборе ТН (40, 74). При значениях параметра ниже 15% рисполепт доминирует в аспектах затрат и отношении стоимость/полезность. Изменение частоты рецидивов у комплаентных пациентов на 10% приведет к изменению полезности на 0,06–0,07 QALY в течение 5 лет. 5. Частота рецидивов среди некомплаентных пациентов 50–100% в год. При значениях ниже 55% в год стоимость 1 QALY при терапии рисполептом и сероквелем сравнимы, но полезность лечения последним больше на 0,193. Влияние частоты ухудшений при несоблюдении режима на порядок ниже, чем у комплаентных пациентов, так как некоторая часть больных останется в удовлетворительном состоянии без лечения. Однако в популяции хронической шизофрении 80% рецидивов стабилизированных пациентов происходит уже в первый год по прекращению 1,5-летнего лечения (35). 6. Доля некомплаентных среди больных без ЭПР (0–25% за год) при базовом значении модели 5,2%. 7. Доля некомплаентных среди больных с ЭПР (50–100% в год). Выражена зависимость оцениваемых результатов при терапии рисполептом и сероквелем, принципиальное отличие которых в риске ЭПР в терапевтических дозировках. 8. Доля пациентов с ЭПР для АА первой линии. Стоимость терапии рисполептом значительно ниже, а зелдоксом – значительно выше, чем затраты при терапии сероквелем и солианом, независимо от частоты ЭПР. При выбранных терапевтических дозах и 25% частоте ЭПР затраты терапии солианом выше, чем при максимальной частоте ЭПР (14%) при лечении сероквелем (полная стоимость терапии 465 тыс. руб.). Удорожание возможно при смене АА на иной с меньшим риском ЭПР (при невозможности коррекции их иным образом), но оно окупается приростом клинической эффективности терапии. Полезность рисполепта и солиана значительно ниже, чем у сероквеля и зелдокса для всех реальных значений частоты ЭПР. Интервал полезности терапии зелдоксом имеет максимальную границу, не отли-

чающуюся от такового у сероквеля, но эти значения соответствуют маловероятным частотам ЭПР 2–5%, более подходящим для лечения клозапином.

Итак, в широких рамках вариаций основных параметров модели, преимущества сероквеля устойчиво сохраняются. Зелдокс при снижении отпускных цен может составить сероквелю конкуренцию, поскольку препараты близки по профилю нежелательных эффектов, преимуществом первого служит наличие инъекционной формы, позволяющей систематическое лечение на последовательных этапах терапии (таким же достоинством обладает зипрекса).

Ограничения исследования. Для оценки полезности состояний использованы, как и в предыдущем модельном исследовании (8), данные пионерского исследования американской популяции, но взаимосвязь переносимости лечения, КЖ пациента и результата терапии подчеркнута в разных странах. В моделировании и в клинике трудно разделить КЖ-процесс от КЖ-результата при выборе больным «благополучия» без лечения. Не учтен возможный «антидискинетический» эффект АА, иные нежелательные действия АА (например, нарушения проводимости сердечной мышцы, гиперлипидемия) и медицинские последствия нежелательных явлений, переходящих в разряд осложнений (56). Минимальная терапевтическая доза зелдокса при поддерживающем лечении, возможно, ниже приведенных – 80 мг/сут (45), но данные РКИ корректируются (обычно в сторону повышения дозы) обратной связью клинической практики (31), что более соответствует стратегии полных доз. Тем не менее, затраты пятилетней терапии зелдоксом в начальной дозе 80 мг в сутки составят 455 283 руб., тогда как сероквелем (400 мг/сут) – 445 414 руб. Перспективно клиническое сопоставление препаратов в длительном натуралистическом исследовании с последующей фармакоэкономической оценкой.

Не учтена социальная перспектива исследования, хотя оптимизированная фармакотерапия сокращает социальные потери (1, 2).

Обсуждение

Рациональный выбор АА, позволяющий реализовать его клинические и ресурсосберегающие достоинства в полной мере, затруднен в связи с неоднородностью шизофрении, популяции больных и класса АА. Отсюда безуспешны попытки определения фармакоэкономических преимуществ выбора отдельных АА на популяционном уровне. Мета-анализы, оперирующие «гомогенизированными» группами пациентов, не способны выделить «правильный АА для правильного пациента», как и клинические руководства (14, 63), на них опирающиеся. При недостатке доказательных данных об эффективности в повседневной практике длительного применения АА и прямого сравнения АА между собой, процесс выбора основан на их отличиях по профилю нежелательных действий (как составляющих клинической эффективности), что важно для определенных субпопуляций больных (15, 63). Выбор АА для длительного лечения соответствует парадигме современной психиатрической практики с приматом не только безопасности лечения, но и внимания к предпочтениям пациента (3), что выдвигает на передний план прогноз поздних нежелательных действий и их последствий в виде несоблюдения лекарственного режима (17, 37, 67), снижения социального функционирования и КЖ больного (15, 55), ухудшающих соотношение риск/польза фармакотерапии в целом. Напротив, хорошая переносимость АА и приемлемость лечения для отдельного пациента – залог улучшения соблюдения режима лечения и, опосредованно, его клинической и экономической эффективности (52).

Сероквель, превосходя рisperлепт и солиан в безопасности при длительном применении и доминируя в аспекте затраты-полезность, представляет собой препарат выбора для поддерживающего лечения шизофрении (46, 60) и особенно – для «субпопуляции-мишени» хронически больных с прогнозируемым риском развития ЭПР и повышения веса или страдающих от последних на фоне применения других АА.

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. Рисперидон: фармакоэпидемиологическая и фармакоэкономическая характеристики // Социальная и клиническая психиатрия. – 2004. – Т. 14, № 3. – С. 44–53.
3. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Сторожакова Я.А. Психосоциальная терапия и психосоциальная реабилитация в психиатрии. – М.: Медпрактика-М, 2004. – 492 с.
4. Денисов М.Ф. Сексуальные расстройства, связанные с применением нейролептиков, у больных шизофренией // Социальная и клиническая психиатрия. – 2002. – Т. 12, № 4. – С. 86–94.
5. Донабедиан А. Качество медицинской помощи: Теория, практика, эволюция // Качество медицинской помощи. – 1996. – № 1. – С. 32–33.
6. Клиническое руководство: модели диагностики и лечения психических и поведенческих расстройств / Под ред. В.Н.Краснова, И.Я.Гуровича. – М., 1999. – 224 с.
7. Коммерсантъ № 73 (№ 3404) 25.04.2006, RBC daily, ежедневная аналитическая газета: <http://www.rbcdaily.ru/news/market/index.shtml?2006/04/20/217605>
8. Любов Е.Б., Чапурин С.А., Чурилин Ю.Ю. Фармакоэкономический анализ поддерживающей терапии сероквелем, рisperлептом и зипрексой больных в первом эпизоде шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. – 2005. – Т. 15, № 2. – С. 50–57.
9. 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».
10. Постановления Правительства РФ от 30.12.2005 № 856 «О программе государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2006 год».
11. Саркисян Г.Р. Применение антидепрессантов в комплексной фармакотерапии аффективных расстройств и шизофрении: фармакоэпидемиологический и фармакоэкономический аспекты. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2006. – 23 с.
12. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ) / М.В.Авксентьева, П.А.Воробьев, В.Б.Герасимов и соавт. – М.: Ньюдиамед, 2000. – С. 45–47.
13. Allison D.B., Mentore J.L., Heo M. et al. Antipsychotic-induced

- weight gain: a comprehensive research synthesis // *Am. J. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 156. – P. 1686–1696.
14. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia. – Second ed. – Washington DC: American Psychiatric Association, 2004.
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. Berlim M.T., Fleck M.P. Quality of life: a brand new concept for research and practice in psychiatry // *Rev. Bras. Psiquiatr.* – 2003. – Vol. 25. – P. 249–252.
17. Blin O., Micallef J. Antipsychotic-associated weight gain and clinical outcome parameters // *J. Clin. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 62, Suppl. 17. – P. 11–21.
18. 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.
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_4-7-004.pdf.
20. Chakos M.H., Lieberman J., Hoffman E. et al. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials // *Am. J. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 158. – P. 518–526.
21. 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.
22. 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. – P. 298–307.
23. Clark R.E., Bartels S.J., Mellman T.A. et al. Recent trends in antipsychotic combination therapy of schizophrenia and schizoaffective disorder: implications for state mental health policy // *Schizophr. Bull.* – 2002. – Vol. 28. – P. 75–84.
24. Conley R.R., Love R.C., Kelly D.L. et al. Rehospitalization rates of patients recently discharged on a regimen of risperidone or clozapine // *Am. J. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 156. – P. 863–868.
25. Coutinho E., Fenton M., Quraishi S. Zuclopenthixol decanoate for schizophrenia and other serious mental illnesses (Cochrane Review) // *Cochrane Library*, Issue 2, Oxford: Update Software, 2003.
26. Davidson L., Strauss J. Sense of self in recovery from mental illness // *Br. J. Med. Psychology.* – 1992. – Vol. 65. – P. 131–145.
27. Day J.C., Kinderman P., Bental R.A. A comparison of patients' and prescribers' beliefs about neuroleptic side-effects: prevalence, distress and causation // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1998. – Vol. 97. – P. 93–97.
28. Del Paggio D., Finley P.R., Cavano J.M. Clinical and economic outcomes associated with olanzapine for the treatment of psychotic symptoms in a county mental health population // *Clin. Ther.* – 2002. – Vol. 24. – P. 803–817.
29. Dickson R.A., Seeman M.V., Corenblum B. Hormonal side effects in women: typical versus atypical antipsychotic treatment // *J. Clin. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 61. – P. 10–15.
30. 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.
31. Expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders / Kane J.M., Leucht S., Carpenter D. et al. (Eds.) // *J. Clin. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 64, Suppl. 12. – P. 21–51.
32. Fichtner C.G., Luchins D.J., Malan R.D. et al. Real-world pharmacotherapy with novel antipsychotics // *J. Pract. Psychiatry Behav. Health.* – 1999. – Vol. 5. – P. 37–43.
33. Gaebel W., Frommann N. Long-term course in schizophrenia: concepts, methods and research strategies // *Acta Psych. Scand.* – 2000. – Vol. 102, Suppl. 407. – P. 49–53.
34. Geddes J., Freemantle N., Harrison P. et al. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis // *BMJ.* – 2000. – Vol. 321. – P. 1371–1376.
35. Gitlin M., Nuechterlein K., Subotnik K.L. et al. Clinical outcome following neuroleptic discontinuation in patients with remitted recent onset schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 158. – P. 1835–1842.
36. Gomez J.C., Sacristan J.A., Hernandez J. et al. The safety of olanzapine compared with other antipsychotic drugs: results of an observational prospective study in patients with schizophrenia (EFESO Study) // *J. Clin. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 61. – P. 335–343.
37. Green M.F., Kern R.S., Braff D.L. et al. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? // *Schizophr. Bull.* – 2000. – Vol. 26. – P. 119–136.
38. Guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canada. – 3 ed. – Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2006.
39. Herz M.I., Melville C. Relapse in schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* – 1980. – Vol. 137. – P. 801–805.
40. Hogarty G.E., Ulrich R.F., Mussare F. et al. Drug discontinuation among long term, successfully maintained schizophrenic outpatients // *Dis. Nerv. Syst.* – 1976. – Vol. 37. – P. 494–500.
41. Huppert J.D., Weiss K.A., Lim R. et al. Quality of life in schizophrenia: contributions of anxiety and depression // *Schizophr. Res.* – 2001. – Vol. 51. – P. 171–180.
42. Jerrell J.M. Cost-effectiveness of risperidone, olanzapine, and conventional antipsychotic medications // *Schizophr. Bull.* – 2002. – Vol. 28. – P. 589–595.
43. Kapur S., Remington G. Atypical antipsychotics: new directions and new challenges in the treatment of schizophrenia // *Ann. Rev. Med.* – 2001. – Vol. 52. – P. 503–517.
44. Kascow J.W., Twamley E., Mulchahey J.J. et al. Health related quality of well-being in chronically hospitalized patients with schizophrenia // *Psychiatry Res.* – 2001. – Vol. 103. – P. 69–78.
45. Kinon B.J., Ahl J., Stauffer V.L. Dose response and atypical antipsychotics in schizophrenia // *CNS Drugs.* – 2004. – Vol. 18. – P. 597–616.
46. Lalonde P. Evaluating antipsychotic medications: predictors of clinical effectiveness // *Can. J. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 48, Suppl. 1. – P. 3S–12S.
47. Lancon C., Auquier P., Reine G. et al. Relationships between depression and psychotic symptoms of schizophrenia during an acute episode and stable period // *Schizophr. Res.* – 2001. – Vol. 47. – P. 135–140.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. Leucht S., Pitschel-Walz G., Engel R.R. et al. Amisulpride, an unusual «atypical» antipsychotic: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Am. J. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 159. – P. 180–190.
52. Leucht S., Wahlbeck K., Hamann J. et al. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis // *Lancet.* – 2003. – Vol. 361. – P. 1581–1589.
53. Liberman R.P., Kopelowicz A., Ventura J. et al. Operational criteria and factors related to recovery from schizophrenia // *Int. Rev. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 14. – P. 256–272.
54. Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353. – P. 1209–1229.
55. Mahmoud A., Hayburst K.P., Lewis S.W. Antipsychotic drugs and sexual dysfunctions // XIII World Congress of Psychiatry. – Cairo, September 10–15, 2005, Egypt. – P. 785.
56. Medical illness and schizophrenia / J.M. Meyer, H.A. Nasrallah (Eds.). – Washington–London: American Psychiatric Publishing, 2003. – 242 p.
57. Mohr P.E., Cheng C.M., Claxton K. et al. The heterogeneity of schizophrenia in disease states // *Schizophr. Res.* – 2004. – Vol. 71. – P. 83–95.
58. Mortimer A., Martin S., Loo H. et al. 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.
59. Naber D., Holzbach R., Perro C. et al. Clinical management of clozapine patients in relation to efficacy and side-effects // *Br. J. Psychiatry.* – 1992. – Vol. 160, Suppl. 17. – P. 54–59.
60. Nasrallah H.A. A review of the effect of atypical antipsychotics on weight // *Psychoneuroendocrinology.* – 2003. – Vol. 28, Suppl. 1. – P. 83–96.
61. Nasrallah H.A., Mulvihill T. Iatrogenic disorders associated with conventional vs atypical antipsychotics // *Ann. Clin. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 13. – P. 215–227.
62. 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.
63. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidance on the use of newer (atypical) antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia // *Technology Appraisal.* – London: NICE, 2002. – N 43.

64. 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.
65. Rabinowitz J., Lichtenberg P., Kaplan Z. et al. Rehospitalization rates of chronically ill schizophrenic patients discharged on a regimen of risperidone, olanzapine, or conventional antipsychotics // *Am. J. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 158. – P. 266–269.
66. Roy A. Depression, attempted suicide, and suicide in patients with chronic schizophrenia // *Psychiatr. Clin. North Am.* – 1986. – Vol. 9. – P. 193–206.
67. Smith S.M., O'Keane V., Murray R. Sexual dysfunction in patients taking conventional antipsychotic medication // *Br. J. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 181. – P. 49–55.
68. Snaterse 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.
69. Strauss J.S., Carpenter W.T. Prediction of outcome in schizophrenia: III, five-year outcome and its predictors // *Arch. Gen.*

Psychiatry. – 1977. – Vol. 34. – P. 159–163.

70. Tandon R. Safety and tolerability: how do newer generation “atypical” antipsychotics compare? // *Psychiatr. Q.* – 2002. – Vol. 73. – P. 297–311.

71. 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. // *Cur. Opin. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 16, Suppl. 1. – P. S.1–S.52.

72. 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.

73. Weiden P.J., Olfson M. Cost of relapse in schizophrenia // *Schizophr. Bull.* – 1995. – Vol. 21. – P. 419–429.

74. Westermeyer J.F., Harrow M. Course and outcome in schizophrenia // *Handbook of Schizophrenia: Nosology, Epidemiology, and Genetics of Schizophrenia* / M.T.Tsuang, J.C.Simpson (Eds.). – Vol. 3. – NY: Elsevier Science, 1988.

PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF A 5-YEAR MAINTENANCE THERAPY WITH ZELDOX, RISPOLEPT, SEROQUEL AND SOLIAN IN SCHIZOPHRENIC PATIENTS

E. B. Lyubov, S. A. Chapourin, Yu. Yu. Chourilin

Objective: Comparison of results of the pharmacoeconomic modeling of the process of a 5-year maintenance treatment of schizophrenic patients with Zeldox (Ziprasidone), Rispolept (Risperidone), Seroquel (Quetiapine) and Solian (Amisulpride). Material and method: pharmacoeconomic prediction (cost – utility method) based on the Markov modeling. Results: Seroquel seems to have highest utility, while Rispolept and Solian have

lowest one. Seroquel is superior to Rispolept and Solian as far as safety is concerned in long-term use and it dominates in the cost-utility aspect in the target subpopulation of chronic patients with predicted risk of extrapyramidal side effects and body weight gain, and in those suffering from the latter while using other atypical antipsychotics. Sensitivity analysis of the model used point to stability of results.