

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ ПРОГНОЗ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ ПРЕПАРАТАМИ СЕРОКВЕЛЬ ПРОЛОНГ, РИСПЕРИДОН (РИСПОЛЕПТ), ОЛАНЗАПИН (ЗИПРЕКСА) И ТИПИЧНЫМИ НЕЙРОЛЕПТИКАМИ

Е. Б. Любов

ФГУ «Московский НИИ психиатрии» Минздравсоцразвития России

Применение в повседневной практике разнородной группы атипичных антипсихотиков (АА) актуализировало многоуровневый подход к процессу выбора и оценке психотропного лекарства: на первый план выступает оценка повышения социального функционирования и качества жизни пациентов, во многом определяемые переносимостью обычно длительной (многолетней) терапии и, соответственно, приверженностью пациента к ней [8, 9, 23]. Фармакоэкономический анализ альтернативных терапевтических вмешательств на основе оценки качества жизни и/или связанной с ним полезности позволяет оценить одновременное влияние ряда взаимосвязанных факторов, влияющих на результат терапии: симптоматический и профилактический (противорецидивный) эффекты, нежелательные действия, субъективная удовлетворенность терапией и приверженность к ней пациента [1, 7, 24]. Пока вопросам полезности терапии шизофрении уделено недостаточно внимания в диссонансе с пониманием важности оценки качества жизни пациента в русле биопсихосоциальной концепции психического расстройства [1, 3, 5].

Повседневная практика [1, 4] терапии шизофрении в РФ такова, что АА, нередко, назначаются большинству пациентов при недостаточной эффективности лечения типичными нейролептиками (ТН) и/или непереносимости терапии последними. Показан особый клинико-экономический эффект выбора и первоочередного применения отдельных АА в «ресурсоемких» группах-мишенях пациентов [1, 4, 7] соответственно принципам психиатрии с опорой на доказательные данные [9, 23]. В РФ зарегистрированы АА восьми международных непатентованных наименований, отличающиеся в реальной практике спектром острых и отсроченных нежелательных явлений и эффективностью на уровне пациента, затратами на обеспечение курса лечения, для большинства больных шизофренией исчисляемого годами (не менее трети пациентов предстоит

лечиться пожизненно). В этой связи риск несоблюдения лекарственного режима возрастает при любых хронических болезнях [2], снижая возможности, в частности, современной психофармакотерапии. Значимым является не только и не столько объективно выявляемая врачом тяжесть нежелательного действия лечения, но и его приемлемость (степень вызываемого дистресса) для конкретного больного [2, 23], что необходимо учитывать при выборе и динамическом контроле клинической эффективности препарата. Существенное значение имеет форма препарата, определяющая удобство приема, и простота схемы лечения, не препятствующая повседневной деятельности пациента [2, 25].

Препарат сероквель пролонг (зарегистрирован в РФ в июле 2010) – таблетированный АА длительного высвобождения (применяемый однократно в сутки) с улучшенными по сравнению с кветиапином немедленного высвобождения показателями клинической эффективности, действенности в рандомизированных клинических исследованиях (-РКИ) и переносимости (в реальной практике) при острой и поддерживающей терапии шизофрении [11, 25]. Простая и удобная схема приема препарата сероквель пролонг повышает приверженность пациентов проводимому лечению [25], а фармакокинетические свойства позволяют достичь терапевтической концентрации на фоне дозы 600 мг/сутки на второй день приема [20]. Вместе с тем при значительном количестве РКИ [11, 20, 25] недостаточно систематизированных данных о результатах многолетнего (поддерживающего) лечения шизофрении препаратом сероквель пролонг в повседневной практике как основных показателях клинической эффективности любого антипсихотика и, соответственно, «реальном фармакоэкономическом потенциале» [1] новой формы АА.

Цель исследования: определение затратной эффективности поддерживающей терапии больных шизофренией препаратом сероквель пролонг в

сравнении с оланзапином, рисперидоном и типичными нейролептиками (ТН).

Задачи исследования: 1. Сравнение препаратов в аспектах «затраты (медицинские издержки) – полезность (качество жизни)» в условиях, максимально приближенных к повседневной практике. 2. Демонстрация (объективизация) ресурсосберегающего эффекта препарата сероквель пролонг согласно современной парадигме организации и практики психиатрической помощи. 3. Выработка клинико-экономических критериев рационального применения препарата сероквель пролонг в условиях ограниченного финансирования.

Описание и обоснование модели

В основу фармакоэкономического прогноза положена модель Маркова, успешно апробированная при долговременной оценке терапии хронических психических расстройств [1, 7]. Для расчетов использован программный пакет DATA 3.0 TreeAge Inc. Выбор математического моделирования определен неполнотой данных о клинической эффективности препаратов и их антирецидивной активности. Рассмотрены схемы лечения препаратами первой линии – АА, наиболее широко применяемыми в РФ, а именно, оланзапином, рисперидоном [1, 4] и вводимым на фармацевтический рынок препаратом сероквель пролонг. Было проведено сравнение полученных результатов с результатами лечения типовой терапией (ТТ) в РФ. Предполагается, что пациентам назначен препарат первой линии из числа сравниваемых. В ходе дальнейшего лечения у пациентов наблюдаются рецидивы или обострения, которые купируются повышением дозы получаемого препарата вплоть до максимально возможной, согласно инструкциям по медицинскому применению. При неэффективности увеличения дозы до максимально возможной больной переводится на иной АА. Поскольку такая стратегия эффективна в 20–80% случаев [9], то в модели выбрано среднее значение эффекта смены препарата – 50%. Заключительным этапом преодоления резистентности к терапии служит перевод больных на лечение клозапином (отечественным генериком азалептином) [8, 9, 23]. Тактика перевода резистентных пациентов на высокие дозы ТН или «коктейль» из ТН и АА не оправдана клинически и экономически [1]. При дозозависимых нежелательных явлениях терапии снижается доза препарата или больные переводятся на препарат с меньшим риском таких побочных явлений [23]. В модели, насколько возможно приближенной к условиям реальной практики, учтено, что препараты отличаются между собой риском возникновения нежелательных явлений, таких, как экстрапирамидные расстройства (ЭПР), ожирение, сексуальные нарушения, существенно снижающих качество жизни пациента и приверженность терапии [2, 5, 19, 23]. Учтена неоднородность состояния больных шизофренией с точки зрения полезности (качества жизни пациента). Полезность состояний

изменялась в диапазоне 0,42–0,75 в зависимости от тяжести психического состояния пациентов и/или выраженности нежелательных явлений терапии, в результате чего базовые значения полезности уменьшены [18, 21]. Пациенты по состоянию могли получать или не получать корректоры ЭПР. Динамика состояния пациентов описана на протяжении двадцати трехмесячных циклов. В течение цикла пациент пребывал в одном из следующих состояний: терапия начальной дозой препарата первого выбора; терапия максимальной дозой препарата первого выбора; терапия начальной дозой препарата первого выбора с корректорами ЭПР; терапия максимальной дозой препарата первого выбора с корректорами ЭПР; терапия препаратом второго выбора; терапия препаратом второго выбора с корректорами ЭПР; терапия азалептином. Предполагается, что все пациенты изначально реагируют на предложенную терапию, они в достаточной степени ответственны, чтобы соблюдать терапевтический режим во внебольничных условиях. При рецидиве (обострении) на фоне терапии пациент переводится в группу с более высокой дозой того же лекарственного препарата или на следующую линию терапии [8, 9, 23]. При возможном (временном) нарушении режима лечения, столь распространенном в повседневной практике [1, 2], и последующем рецидиве, как проявлении фармакозависимой ремиссии, пациент после стабилизации состояния оставался на прежней терапии. В качестве терапии второй линии рассматривались: для рисперидона – оланзапин в случае адаптации к максимальной дозе (8 мг) первого препарата или сероквель пролонг при непереносимости; для оланзапина при адаптации к максимальной дозе – рисперидон, в случае непереносимости терапии оланзапином – сероквель пролонг как препарат с более благоприятным профилем нежелательных действий по сравнению с контрагентами [20]; для сероквель пролонг в случае адаптации пациента к дозе избран рисперидон как более дешевый, нежели оланзапин в пересчете на среднетерапевтическую дозу. Терапия третьей линии осуществлялась клозапином (азалептином) в неизменной дозе 600 мг. Это соответствовало группе резистентных пациентов, около 30% которых обычно отвечают на терапию [16], в то время как остальные характеризуются частыми и длительными госпитализациями, обычно занимающими более 2/3 времени [1]. Учтены критерии терапевтической резистентности при шизофрении по J.Капе: отсутствие эффекта после трех курсов терапии длительностью не менее 6 недель антипсихотиками различных химических классов [16]. Моделирование процесса типовой терапии (ТТ) (обычной для практики в РФ) основано на тех же принципах, отличие состояло в том, что изначально пациенты получали ТН с или без корректоров ЭПР (циклодола). После очередного рецидива 80% пациентов продолжали лечение ТН, а 20% переводились на терапию клозапином [1]. Каждое состо-

яние характеризовалось стоимостью терапии, полезностью, частотой нежелательных явлений, нарушений режима применения препарата, рецидивов, а также длительностью рецидивов и лечения в дневном стационаре (ДС) или в психиатрической больнице (ПБ). В ходе моделирования на всем временном интервале были рассчитаны показатели стоимости и полезности терапии для каждого состояния. Начальные суточные дозы приняты для препаратов сероквель пролонг, рисперидона, оланзапина – 300 мг, 5 мг, 10 мг соответственно [10, 11, 17]. С учетом рекомендованного подхода полных терапевтических доз для АА, соответствующих дозам острого лечения [8, 9, 23], они в фазе поддерживающего лечения должны быть выше. Так, для препарата сероквель пролонг поддерживающая доза на популяционном уровне не менее 600 мг в сутки [20, 22]. У рисперидона незначителен клинический эффект при увеличении дозы [17] выше 6 мг в сутки, в отличие от оланзапина [9, 10] и сероквель пролонг [15]. Наибольшие терапевтические дозы (увеличение связано с адаптацией к препаратам) при поддерживающем лечении составят для препаратов сероквель пролонг, рисперидон и оланзапин 800, 8 и 20 мг соответственно в зависимости от клинического ответа и переносимости препарата пациентом. Для оланзапина возможно двухступенчатое повышение дозы до 15 и 20 мг (максимального уровня, согласно фармакопее). Показателем несоблюдения лекарственного режима служит пропуск приема препарата более чем в 20% случаев [2]. Учтен пропуск 50% приемов препарата при несоблюдении режима. При рецидиве (обострении) вследствие нарушения режима треть пациентов помещалась в ДС, остальные – в ПБ. При рецидиве (обострении) вследствие неэффективности терапии объем медицинских услуг (МУ) увеличивался на 4 визита, при этом треть пациентов оставалась на амбулаторной терапии, остальные лечились в ДС или в ПБ в соотношении 1:2 [1]. В модели учитывалось, что частота нежелательных явлений АА находится в широких пределах (табл. 1).

Итак, схемы терапии в моделировании соответствовали современным рекомендациям по преодо-

лению терапевтической резистентности у больных шизофренией, а также учитывали разницу в риске нежелательных действий между сравниваемыми препаратами.

Выбор параметров модели. Цены на лекарства при расчете затрат на амбулаторную терапию рассчитаны на основании базы данных «Розничный аудит ГЛС в РФ» компании IMS (RMBC). Для каждого лекарственного средства по данным о полном объеме продаж в РФ рассчитана средняя цена 1 мг активного вещества в программе обеспечения необходимыми лекарственными средствами (ОНЛС). Курсовая стоимость препаратов (за цикл) и суточные дозы для терапии в начальных дозах приведены ниже (табл. 2).

У 50% пациентов после острого лечения отмечена постшизофреническая депрессия [6, 8, 9]. В исследовании использована типовая схема ее лечения [1, 6]: амитриптилин 150 мг в сутки у 60% пациентов, флуоксетин 20 мг в сутки для 20% пациентов, в остальных случаях венлафаксин в суточной дозе 150 мг или сертралин 20 мг в сутки. Затраты на терапию антидепрессантами за цикл – 1 003 руб. Стоимость ТТ за цикл определена по результатам современного многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования и составила 5 611 руб. [4]. Коррекция ЭПР проводилась с помощью циклодола в средней дозе 6 мг в сутки [1]. Другие корректоры ЭПР не рассмотрены в связи с их редким применением в РФ. Расчет затрат на лечение в ПБ, ДС, а также расчет затрат на амбулаторные визиты проведен на основании тарифов, утвержденных Правительством РФ (в ред. Постановления Правительства РФ от 02.10.2009 №811 «О программе государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2010 год») с учетом методических рекомендаций (в ред. Письма МЗиСР РФ от 21.12.2009 №20-0/10/2-10360 «О формировании и экономическом обосновании территориальной программы государственных гаран-

Таблица 2

Цены лекарственных препаратов¹

Препараты	Цена за 1 мг (руб.)
Оланзапин (среднее среди всех форм выпуска)	30,76
Рisperидон (среднее среди всех форм выпуска)	34,47
Сероквель пролонг	0,49
Клозапин (среднее среди всех МНН)	0,05
Тригексифенидил (циклодол) (среднее среди всех производителей)	0,52

¹ По завершении моделирования цена препарата сероквель пролонг при использовании наиболее экономичной упаковки 400 мг №60 в пересчете на мг составила (на 21.01.2011) 0,42 руб., что на 0,07 руб. ниже, чем расчетная стоимость, использованная в модели.

Таблица 1
Частота нежелательных эффектов монотерапии атипичными антипсихотиками [10, 12, 13, 20]

Препарат	Частота ЭПР, согласно потребности в корректорах (%)	Доля пациентов с увеличением веса более 7% от исходного (%)	Доля пациентов, испытывающих сексуальные проблемы (%)
Сероквель пролонг*	0–7,7**	0–13,7	0
Рisperидон	18–50	3,4–43	43
Оланзапин	8–28	27–45	35

Примечания: * – можно прогнозировать лучшую переносимость препарата сероквель пролонг при длительном (пятилетнем) лечении в связи с более пологой кривой концентрации препарата в крови [15, 20]; ** – при максимальной дозе (800 мг в сутки) препарата сероквель пролонг.

тий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2010 год»). При расчете стоимости МУ базовые тарифы умножены на средневзвешенный региональный коэффициент 1,144 и коэффициенты по профилю заболевания («Психиатрия») для каждого типа услуг. Таким образом, нормативы затрат на единицу МУ составляют: на посещение ПНД – 271 руб.; на день лечения в ДС – 536 руб.; койко-день в ПБ – 1 591 руб. В расчетах использован коэффициент дисконтирования 6,88% (Минфин РФ, облигации федерального займа с постоянным купонным доходом, документарные именные, выпуск 25075. Дата начала размещения: 28.07.2010. Дата погашения: 15.07.2015). При расчетах вместо индексации цен на лекар-

Таблица 3

Полезность состояний и величина ее снижения в ряде клинических состояний [10, 14, 18, 21]

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
Наличие сексуальных расстройств	-0,05
Наличие депрессивной симптоматики	-0,14
Эпизодическое снижение полезности у пациентов, нарушающих режим терапии в течение одного цикла	-0,22
Эпизодическое снижение полезности у адаптированных к дозе поддерживающего лечения пациентов вне стационара за один цикл	-0,22
Госпитализация	-0,33
Амбулаторное обострение или помещение в ДС	-0,13

Таблица 4

Частоты рецидивов, несоблюдения терапевтического режима, встречаемых нежелательных явлений (за цикл) [1, 10, 12, 13, 19, 26]

Параметр	Доля пациентов
Доля некомплаентных пациентов без ЭПР	0,013
Доля некомплаентных пациентов с ЭПР	0,18
Доля комплаентных пациентов, испытывающих обострение	0,0625
Доля некомплаентных пациентов, испытывающих обострение	0,209
Доля пациентов, испытывающих ЭПР, сероквель пролонг*	0,1
Доля пациентов, испытывающих ЭПР, рисперидон	0,32
Доля пациентов, испытывающих ЭПР, оланзапин	0,2
Доля пациентов с увеличением веса (более 7% от исходного), сероквель пролонг*	0,18
Доля пациентов с увеличением веса более 7% от исходного, рисперидон	0,28
Доля пациентов с увеличением веса более 7% от исходного, оланзапин	0,45
Доля пациентов, испытывающих сексуальные расстройства, сероквель пролонг *	0,18
Доля пациентов, испытывающих сексуальные расстройства, рисперидон	0,43
Доля пациентов, испытывающих сексуальные расстройства, оланзапин	0,35
Доля пациентов с депрессивной симптоматикой	0,5

Примечания: * – прогнозируемые данные для препарата сероквель пролонг, соответствующие таковым для кветиапина.

ственные препараты учтена 15% индексация тарифов на МУ в год.

Данные об индексе полезности состояний и снижении полезности в случаях обострений или побочного действия представлены ниже (табл. 3).

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

Результаты моделирования

В табл. 5 приведены основные результаты моделирования: курсовая стоимость терапии в расчете за цикл, суммарные медицинские издержки за пять лет терапии при частоте ответа на вторую линию 50% [9], полезность терапии, ожидаемое количество «дней без болезни» (вне обострения или рецидива, фактически – в ремиссии) за все время моделирования.

Курсовая стоимость терапии АА в расчете за цикл наименьшая для рисперидона – 18,87 тыс. руб. (в начальной дозе), для препарата сероквель пролонг она составит 26,81 тыс. руб., для оланзапина – 28,07 тыс. руб., при ТТ – 5,6 тыс. руб. на пациента. Пятилетняя полная стоимость терапии при частоте ответа на вторую линию 50% для терапии среди АА будет наименьшей для препарата сероквель пролонг – 782,5 тыс. руб., для рисперидона – 801,5 тыс. руб., для оланзапина – 830,5 тыс. руб. (рис. 1).

В то же время пятилетняя полезность терапии наибольшая для препарата сероквель пролонг –

Таблица 5

Полная стоимость, курсовая стоимость, полезность, число дней «без болезни» пятилетней терапии больных шизофренией

Препарат первой линии	Курсовая стоимость начальной дозы за цикл (руб.)	Стоимость (руб.)	Полезность (QALY)	Число дней «без болезни»
Оланзапин	28 069	830 542	2,93	1 598
Рисперидон	18 873	801 462	2,85	1 489
Сероквель пролонг	26 805	782 462	3,12	1 588
Типовая терапия	5 611	616 964	2,50	1 450

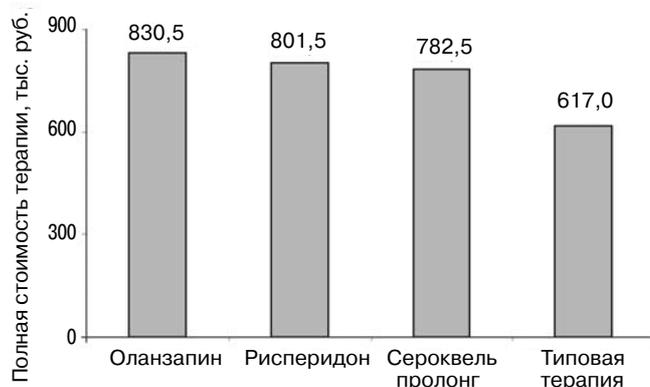


Рис. 1. Полная стоимость пятилетней терапии

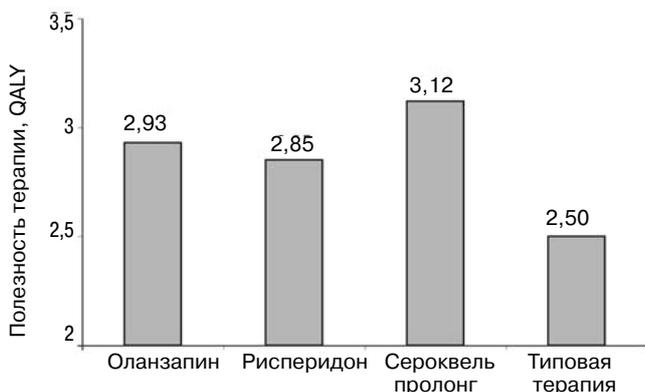


Рис. 2. Полезность пятилетней терапии

3,12 QALY. Для сравнения: при выборе оланзапина – 2,93 QALY, рисперидона – 2,85 QALY (рис. 2).

Полная пятилетняя стоимость ТТ – 617 тыс. руб., полезность – 2,5 QALY. Наибольшее число «дней без болезни» отмечено при лечении оланзапином – 1 598, сходное число дней будет у препарата сероквель пролонг – 1 588, у рисперидона – 1 489, ТТ – 1 450. Среди АА стоимость единицы полезности QALY и «дня без болезни» будут наименьшими при выборе препарата сероквель пролонг – 250,4 тыс. руб. и 492,7 руб., для рисперидона – 281 тыс. руб. и 538,3 руб., для оланзапина – 283,3 тыс. руб. и 519,7 руб. соответственно (табл. 6).

Таким образом, ТТ ожидаемо доминирует над АА на популяционном уровне прежде всего в связи с меньшими затратами на обеспечение фармакотерапии. Сероквель пролонг наиболее предпочтителен в ряду сравниваемых АА в связи с лучшей переносимостью длительного лечения. Стоимость приращенного одного QALY и дополнительного «дня без болезни» относительно ТТ наименьшая для терапии препаратом сероквель пролонг – 263,5 тыс. руб. и

Таблица 6

Стоимости единицы полезности, дополнительных единиц полезности и дней внебольничной ремиссии

Препарат первой линии	Стоимость QALY, руб./QALY	Стоимость дополнительного QALY, руб./QALY (относительно ТТ)	Стоимость «дня без болезни», руб.	Стоимость дополнительного «дня без болезни», руб. (относительно ТТ)
Оланзапин	283 327	491 652	519,70	1 437,99
Рисперидон	280 987	519 223	538,31	4 698,04
Сероквель пролонг	250 391	263 537	492,70	1 194,71
ТТ	247 084		425,61	

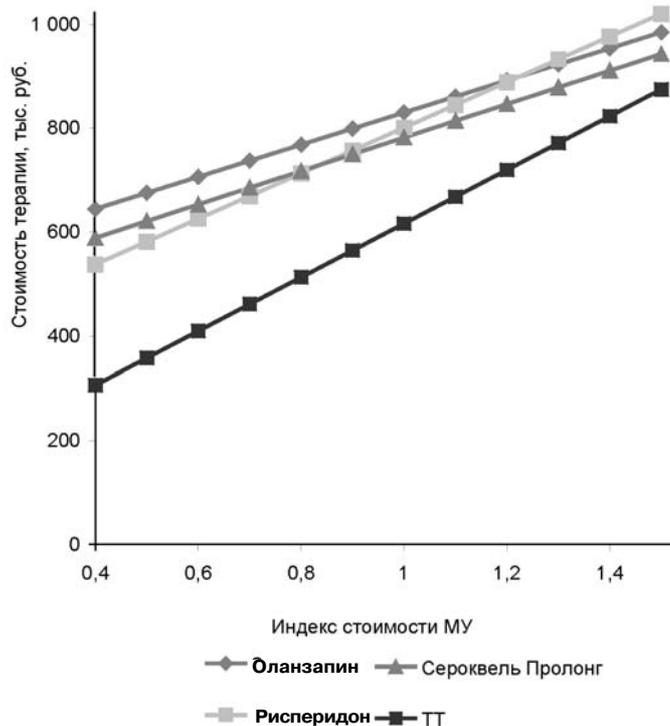


Рис. 3. Полная стоимость терапии в зависимости от индекса медицинских услуг

1 195 руб., для оланзапина – 491,7 тыс. руб. и 1 438 руб., для рисперидона – 519,2 тыс. руб. и 4 698 руб. соответственно. В табл. 7 показана структура медицинских затрат.

Стоимости и доли МУ в суммарных затратах на терапию близки при выборе препаратов оланзапин и сероквель пролонг: 308,9 тыс. руб. и 321,6 тыс. руб. или 37,2% и 41,1% соответственно. Для рисперидона эти значения выше: 438,4 тыс. руб. и 54,7% соответственно. Для ТТ еще больше – 516,7 тыс. руб. и 83,75%. Стоимость МУ для АА по сравнению с ТТ будет значительно ниже: в 1,18 для рисперидона, 1,61 – для препарата сероквель пролонг, 1,67 – для оланзапина. В то же время стоимость лекарственной терапии, напротив, составляла 27,61%, 21,75%, 19,22% для рисперидона, препарата сероквель пролонг и оланзапина соответственно.

На рис. 3 представлена зависимость полной стоимости терапии в зависимости от индекса стоимости МУ – числа, показывающего отношение текущего значения стоимости к значению, заложенному в модель изначально. При значениях индекса выше 0,84, что соответствует стоимости койко-дня 1 336 руб. (то есть более низкой, чем заложенная в модель), стои-

Таблица 7

Медицинские затраты и их структура

Препарат первой линии	Стоимость медицинских услуг (руб.)	Стоимость фармако-терапии (руб.)	Стоимость АА первой линии (руб.)	Доля медицинских услуг в медицинских затратах (%)	Доля фармакотерапии в медицинских затратах (%)	Доля АА первой линии в медицинских затратах (%)
Оланзапин	308 910	521 632	501 760	37,19	62,81	60,41
Рисперидон	438 349	363 113	259 332	54,69	45,31	32,36
Сероквель пролонг	321 631	460 831	425 970	41,10	58,90	54,44
ТТ	516 719	100 245		83,75	16,25	

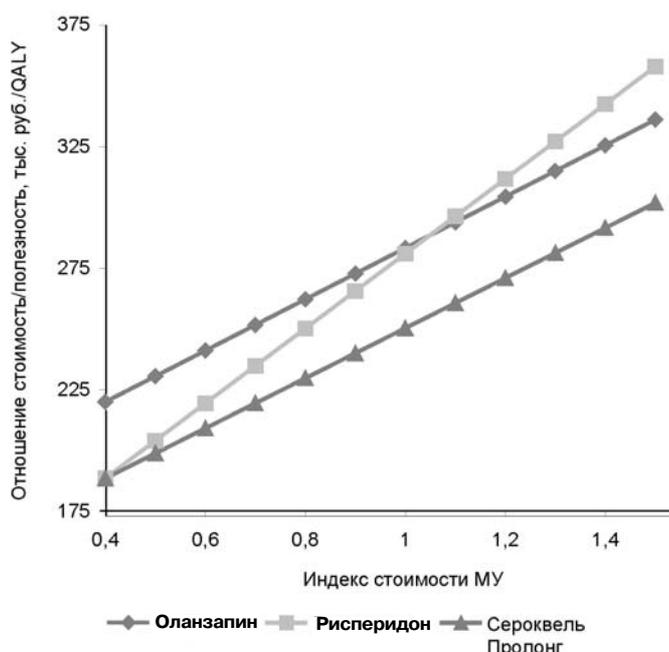


Рис. 4. Зависимость отношения стоимость/полезность (стоимость 1 QALY) для схем терапии АА

мость терапии препаратом сероквель пролонг будет меньше, чем при выборе других сравниваемых АА.

В то же время при всех значениях индекса от 0,4 до 1,5 отношение стоимость/полезность будет минимальной для терапии препаратом сероквель пролонг (рис. 4).

Затраты и полезность терапии часто госпитализируемых больных (ЧГБ) шизофренией. В табл. 8–10 представлены данные, сделанные при предположении, что вероятность рецидивов среди комплаентных пациентов возросла вдвое, то есть возросла до 50% у получающих АА и до 75% среди получающих ТТ пациентов.

Как следует из таблиц, основные тенденции несколько изменятся при выделении группы часто госпитализируемых больных. Сероквель пролонг среди АА окажется наиболее экономичной и эффективной (в терминах QALY и числа «дней без болезни») альтернативой ТТ, причем лишь на 5,05% более дорогой, чем ТТ. Все АА более эффективны, чем ТТ, согласно критерию стоимости одного QALY [1, 7], сероквель пролонг и оланзапин – критерию стоимости дня «без болезни», при этом сероквель пролонг проявляет преимущество по сравнению с другими АА как при подсчете стоимости дополнительного QALY, так и дополнительного «дня без болезни» относительно ТТ. Доля стоимости МУ значительно возрастет по сравнению с базовыми моделями. Стоимость МУ для всех моделируемых схем АА будет меньше, чем при ТТ. Данные подтверждают результаты натуралистических исследований с вторичным экономическим анализом, выделяющих АА и сероквель пролонг в особенности как препараты, наиболее предпочтительные в «ресурсоемкой» группе ЧГБ [1, 4].

Результаты моделирования при различной длительности госпитализации. В табл. 11 представле-

Таблица 8

Полная стоимость, полезность, число «дней без болезни» при пятилетней терапии часто госпитализируемых больных

Препарат первой линии	Затраты (руб.)	Полезность (QALY)	Число «дней без болезни»	Доля (%) пациентов, завершивших терапию на препарате первой линии
Оланзапин	1 212 815	2,74	1 248	40,17
Рисперидон	1 232 480	2,65	1 110	22,70
Сероквель пролонг	1 154 125	2,85	1 224	27,92
ТТ	1 098 608	2,33	1 064	–

Таблица 9

Стоимость единицы полезности «дня без болезни», дополнительных единиц полезности и «дня без болезни» относительно ТТ среди часто госпитализируемых больных

Препарат первой линии	Стоимость QALY, руб./QALY	Стоимость дополнительного QALY, руб./QALY (относительно ТТ)	Стоимость «дня без болезни», руб.	Стоимость дополнительного «дня без болезни», руб. (относительно ТТ)
Оланзапин	442 732	279 175	971,83	620,11
Рисперидон	464 519	414 543	1 109,88	2 868,50
Сероквель пролонг	404 842	106 659	942,60	345,66
ТТ	471 445		1 032,73	

Таблица 10

Структура медицинских затрат в группе часто госпитализируемых больных

Препарат первой линии	Стоимость медицинских услуг (руб.)	Стоимость фармакотерапии (руб.)	Стоимость АА 1-й линии (руб.)	Доля медицинских услуг в суммарных медицинских затратах (%)	Доля фармакотерапии в суммарных медицинских затратах (%)	Доля АА 1-й линии в полной стоимости (%)
Оланзапин	732 193	480 622	480 622	60,37	39,63	39,63
Рисперидон	891 732	340 749	194 144	72,35	27,65	15,75
Сероквель пролонг	761 504	392 621	392 621	65,98	34,02	34,02
ТТ	1 001 652	96 956		91,17	8,83	

Полная стоимость, полезность, число «дней без болезни» пятилетней терапии шизофрении при различной длительности госпитализации больных

Длительность госпитализации (койко-дни)	30	45	60	75	90
Стоимость (руб.)					
Оланзапин	737 010	830 542	924 074	1 017 606	1 111 138
Рисперидон	665 376	801 462	937 548	1 073 634	1 209 720
Сероквель пролонг	684 595	782 462	880 329	978 195	1 076 062
Типовая терапия	457 869	616 964	776 060	935 155	1 094 251
Полезность (QALY)					
Оланзапин	2,93	2,93	2,93	2,93	2,93
Рисперидон	2,85	2,85	2,85	2,85	2,85
Сероквель пролонг	3,13	3,12	3,12	3,12	3,12
Типовая терапия	2,50	2,50	2,50	2,49	2,49
«Дни без болезни» (дни ремиссии)					
Оланзапин	1 606	1 598	1 590	1 583	1 575
Рисперидон	1 495	1 489	1 482	1 476	1 469
Сероквель пролонг	1 595	1 588	1 581	1 574	1 567
Типовая терапия	1 462	1 450	1 438	1 426	1 413
Стоимость 1 QALY					
Оланзапин	251 330	283 327	315 346	347 389	379 454
Рисперидон	233 234	280 987	328 756	376 542	424 345
Сероквель пролонг	219 062	250 391	281 722	313 056	344 394
Типовая терапия	183 268	247 084	310 970	374 927	438 954
Стоимость «дня без болезни» (руб.)					
Оланзапин	459	520	581	643	706
Рисперидон	445	538	633	728	824
Сероквель пролонг	429	493	557	621	687
Типовая терапия	313	426	540	656	774
Затраты на дополнительный QALY					
Оланзапин	643 064	491 652	340 467	189 513	38 786
Рисперидон	585 404	519 223	453 363	387 824	322 602
Сероквель пролонг	361 742	263 537	165 715	68 271	-28 795
Стоимость дополнительного «дня без болезни»					
Оланзапин	1 935	1 438	969	525	105
Рисперидон	6 126	4 698	3 615	2 766	2 082
Сероквель пролонг	1 698	1 195	727	290	119

ны результаты моделирования при различной длительности госпитализации.

Основные тенденции, выявленные для базовой модели, сохранены для всего диапазона значений длительности госпитализации (30–90 дней). В аспекте затрат на один QALY сероквель пролонг превосходит оланзапин и рисперидон во всем диапазоне длительности госпитализации; стоимость обеспечения «дня без болезни» (ремиссии) при выборе сероквель пролонг также наименьшая; затраты на дополнительный QALY при выборе сероквель пролонг при длительности эпизода госпитализации в 90 дней имеют отрицательные значения, что означает, что в таких условиях лечение сероквель пролонг дешевле и имеет большую полезность, чем иные АА, то же следует сказать и об обеспечении дополнительного дня ремиссии: отрицательные единицы указывают на ресурсосберегающий эффект сероквель пролонг по отношению к сравниваемым АА.

Выводы и обсуждение

Терапия АА обеспечивает большую полезность, но и дороже, чем типовое лечение. Терапия АА

приемлема с точки зрения соотношения стоимости дополнительного QALY (по сравнению с типовой терапией) и порогового значения, рекомендуемого ВОЗ [1]: три величины ВВП в расчете на человека или около 900 тыс. руб. по прогнозу МЭРТ на 2010 финансовый год. Выбор и терапия АА изменяют характерным образом [1, 7] для более качественной, но формально дорогостоящей терапии, структуру затрат, существенно снижая затраты на медицинские услуги, но увеличивая издержки на обеспечение лекарственной терапией. Сероквель пролонг обладает лучшими фармакоэкономическими показателями, чем пероральные рисперидон и оланзапин за счет лучшей переносимости долгосрочной систематической терапии. Фармакоэкономическое доминирование препарата сероквель пролонг при выборе в проблематичной в клиническом и экономическом аспектах группе часто госпитализируемых больных еще более выражено. Наиболее показан сероквель пролонг пациентам, нарушающим режим поддерживающего лечения вследствие ЭПР и повышения веса, в том числе на фоне иных АА [7], а также предпочитающих прием пероральной формы сероквель в упрощенном режиме.

Стоимость приращения одного QALY и дополнительного «дня без болезни» относительно ТТ наименьшая для терапии препаратом сероквель пролонг – 263,5 тыс. руб. и 1 195 руб., для оланзапина – 491,7 тыс. руб. и 1 438 руб., для рисперидона – 519,2 тыс. руб. и 4 698 руб. соответственно.

При 90-дневном пребывании на койке больного шизофренией (средняя длительность эпизода стационарного лечения шизофрении в стране по медико-статистическим данным) терапия препаратом сероквель пролонг доминирует по всем показателям по сравнению с рисперидоном и оланзапином: минимизация суммарных медицинских издержек, полезность терапии, число «дней без болезни», отношения стоимость/полезность, приращение стоимости/приращение полезности, минимизация стоимости «дня без болезни» и затрат на обеспечение дополнительного «дня без болезни» (ремиссии).

По изученным параметрам эффективности поддерживающей терапии исследуемые препараты можно расположить в следующем порядке: *полезность терапии* – сероквель пролонг > оланзапин > рисперидон. *Суммарные медицинские затраты* – оланзапин > рисперидон > сероквель пролонг. *Стоимость «дня без болезни» и затрат на дополнительный «день без болезни»* – рисперидон > оланзапин > сероквель пролонг. Выгоды в плане ресурсосбережения сероквель пролонг достигнуты за счет лучшей переносимости, определяющей отчасти и его клиническую эффективность при длительном лечении [22, 25].

Итак, результаты фармакоэкономического анализа служат научно-доказательным основанием для рассмотрения сероквель пролонг препаратом первой линии при поддерживающей терапии больных шизофренией по сравнению с оланзапином и рисперидоном.

Прогностические данные, полученные в данном исследовании, позволят руководителю психиатрического лечебного учреждения и психиатру как «диспетчеру распределения финансовых потоков» в повседневной практике выбрать сероквель пролонг из ряда других пероральных АА, а также объяснить пациенту и его близким обоснованность

выбора препарата сероквель пролонг с учетом профиля переносимости: низкого риска развития ЭПР и симптомов гиперпролактинемии, относительно малого риска повышения веса в широком диапазоне доз по сравнению с оланзапином и рисперидоном, что особенно актуально, учитывая чувствительность большинства пациентов к указанным нежелательным явлениям [5].

Ограничения исследования. Недостаток результатов длительных натуралистических исследований поддерживающей терапии АА, в частности, препарата сероквель сказывается на детализации моделирования. Переход с иных АА и препарата сероквель на сероквель пролонг улучшает клинические исходы у пациентов за счет лучшей переносимости лечения [20]. В работе не учтены затраты на коррекцию и лечение нежелательных явлений терапии. Профиль долговременной переносимости препарата сероквель пролонг приравнен к таковому у препарата сероквель. Накапливаемые данные об определенном антидепрессивном эффекте препарата сероквель и, вероятно, его пролонгированной формы, могут усилить фармакоэкономические позиции препарата сероквель пролонг в ряду прочих пероральных АА нового поколения. Возможно, при лечении кветиапином (препараты сероквель, сероквель пролонг) доля постшизофренических депрессий на популяционном уровне будет снижена, что приведет к снижению потребности в антидепрессантах при углублении («очищении») ремиссии. Не учтены возможные эффекты снижения длительности очередного эпизода госпитализации, ресоциализации и повышения качества жизни пациента, снижения риска суицидов и агрессии пациентов как следствия последовательного «дружественного пациенту» поддерживающего лечения препаратом сероквель пролонг по аналогии с препаратом сероквель [3]. При возможном получении строгих доказательных сравнительных данных, указывающих на преимущества в указанных аспектах сероквель пролонг над иными АА и их формами, «реальная» фармакоэкономическая позиция первого при длительном лечении шизофрении может быть еще более предпочтительной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гурович И.Я., Любов Е.Б. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика в психиатрии. М.: Медпрактика-М, 2003.
2. Любов Е.Б. Проблема несоблюдения лекарственного режима в психиатрической практике // Социальная и клиническая психиатрия. 2001. Т.11, № 1. С. 89–101.
3. Любов Е.Б. Кветиапин (сероквель) и биопсихосоциальный подход при шизофрении // Русский медицинский журнал. 2008. Т. 16, № 26. С. 1796–1801.
4. Любов Е.Б. и соавт. Фармакоэпидемиологический и фармакоэкономический анализы длительного лечения атипичными антипсихотиками больных шизофренией в повседневной внебольничной психиатрической практике // Социальная и клиническая психиатрия. 2010. Т. 20, № 1. С. 43–51.
5. Любов Е.Б., Бурьгина Л.А., Бояров В.Г. и соавт. Оценка качества психиатрической помощи пациентами и их родственниками // Сборник методических рекомендаций и пособий для врачей и других специалистов, оказывающих психиатрическую помощь. М.: Институт проблем управления здравоохранением, 2009. С. 403–427.
6. Любов Е.Б., Саркисян Г.Р. Лечение депрессивных расстройств в повседневной психиатрической практике: фармакоэпидемиологический и клинико-экономический аспекты. Аффективные расстройства. Междисциплинарный подход // Сб. научных трудов, посв. памяти проф. Ю.Л. Нуллера. СПб.: НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2009. Т. 140. С. 150–157.
7. Любов Е.Б., Чапурин С.А., Чурилин Ю.Ю. Фармакоэкономический анализ пятилетней поддерживающей терапии больных шизофренией зелдоксом, рисполептом, 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, А.Б. Шмуклера. М.: Медпрактика-М, 2007. 260 с.
9. American Psychiatric Association: Practice Guideline for the treatment of patients with schizophrenia. 2nd ed // Am. J. Psychiatry. 2004. Vol. 161. N 2. P. 1–114.
10. 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.

11. Baldwin C.M., Scott L.J. Quetiapine Extended Release in schizophrenia // *CNS Drugs*. 2009. Vol. 23, N3. P. 261–269.

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. 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.

14. 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.

15. Figueroa C., Brecher M., Hamer-Maansson J.E., Winter H. Pharmacokinetic profiles of extended release quetiapine fumarate compared with quetiapine immediate release // *Progress Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2009. Vol. 33. P. 199–204.

16. Kane J.M. Treatment-resistant schizophrenic patients // *J. Clin. Psychiatry*. 1996. Vol. 57, Suppl. 9. P. 35–40.

17. Kinon B.J., Ahl J., Stauffer V.L. Dose response and atypical antipsychotics in schizophrenia // *CNS Drugs*. 2004. Vol. 18. P. 597–616.

18. 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.

19. Medical illness and schizophrenia / J.M. Meyer, H.A. Nasrallah

(Eds.). Washington; London: American Psychiatric Publishing, 2003. 242 p.

20. Meulien D., Huizar K., Brecher M. Safety and tolerability of once-daily extended release quetiapine fumarate in acute schizophrenia: pooled data from randomised, double-blind, placebo-controlled studies // *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* 2010. Vol. 25. P. 103–115.

21. 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.

22. Müller H.-J., Johnson S., Mateva T. et al. Evaluation of the feasibility of switching from immediate release quetiapine to extended release quetiapine fumarate in stable outpatients with schizophrenia // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2008. Vol. 23. P. 95–105.

23. National Institute for Clinical Excellence. Schizophrenia: full national clinical guideline on core interventions in primary and secondary care [online]. Доступно: <http://www.nice.org.uk/nice>

24. Peuskens J. Clinical effectiveness in adults with chronic schizophrenia // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2004. Vol. 14. P. S453–S459.

25. Peuskens J., Trivedi J.K., Malyarov S. et al. Prevention of schizophrenia relapse with extended release quetiapine fumarate dosed once daily: a randomized placebo-controlled trial in clinically stable patients // *Psychiatry*. 2007. Vol. 4. P. 34–50.

26. 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, N 10. P. 1648–1667.

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ ПРОГНОЗ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ ПРЕПАРАТАМИ СЕРОКВЕЛЬ ПРОЛОНГ, РИСПЕРИДОН (РИСПОЛЕПТ), ОЛАНЗАПИН (ЗИПРЕКСА) И ТИПИЧНЫМИ НЕЙРОЛЕПТИКАМИ

Е. Б. Любов

Модельный (модель Маркова) фармакоэкономический прогноз (анализ «затраты-полезность») пятилетнего поддерживающего лечения с применением препарата сероквель пролонг и ряда атипичных и типичных нейролептиков объединил клинически обоснованный популяционный подход к поддерживающей терапии шизофрении и в ее отдельных подгруппах пациентов с экономическими условиями оказания психиатрической помощи в РФ. Модель приближена к реальной практике при учете типовых факторов, влияющих на результаты терапии: лекарственный комплаенс пациентов, рецидивы, перевод на другой препарат, риск нежелательных явлений, постшизофренической депрессии, а также полифармации и их влияние на качество жизни

пациентов и стоимость терапии. При антирецидивном лечении на стоимость терапии АА или ТН существенно влияет переносимость терапии. Терапия типичными нейролептиками на 27–35% дешевле терапии изучаемыми атипичными антипсихотиками, но уступает им по полезности и числу дней внебольничной ремиссии. Итак, результаты фармакоэкономического анализа служат научно-доказательным основанием для рассмотрения препарата сероквель пролонг препаратом первой линии при поддерживающей терапии больных шизофренией по сравнению с оланзапином (зипрекса) и рисперидоном (рисполепт).

Ключевые слова: шизофрения, фармакоэкономический прогноз, сероквель пролонг.

PHARMACOECONOMIC PROGNOSIS OF LONG-TERM MAINTENANCE SCHIZOPHRENIA THERAPY WITH QUETIAPINE EXTENDED RELEASE, RISPERIDONE (RISPOLEPT), OLANZAPINE (ZYPREXA), AND TYPICAL ANTIPSYCHOTICS

Е. В. Lyubov

The Markov model of pharmacoeconomic prognosis (cost-utility analysis) for a five-year maintenance treatment with Seroquel Prolong and a number of atypical and conventional neuroleptics has connected the clinically grounded population approach to maintenance therapy of schizophrenics and patients in specific subgroups with economic conditions of psychiatric care in the Russian Federation. This model is close to the clinical practice and it takes into account standard factors that influence the outcome of medication such as compliance, relapses, switching over to another medication, risks of adverse effects, post-schizophrenic depression and polypharmacotherapy and their influence on patients' quality of life and the costs of treatment. In the anti-relapse treatment, the safety of

medication and its tolerability significantly influence the costs of medication with atypical antipsychotics or conventional neuroleptics. Treatment with conventional neuroleptics is 27% to 35% cheaper than treatment with atypical antipsychotics but it is inferior in terms of 'usefulness' and the duration of remission (in days outside hospital). Thus the results of the pharmacoeconomic analysis provide an evidence-based data for considering Seroquel Prolong as a first-choice medication in the maintenance treatment of schizophrenic patients, in comparison with Olanzapine (Zyprexa) and Risperidone (Rispolept).

Key words: schizophrenia, pharmacoeconomic prognosis, Seroquel Prolong, Quetiapine Extended Release.

Любов Евгений Борисович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения суицидологии ФГУ «Московский НИИ психиатрии» Минздравсоцразвития России; e-mail: lyubov.evgeny@mail.ru