

Фармакоэкономический анализ эффективности затрат современных атипичных антипсихотиков у больных шизофренией

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

1 — кафедра клинической фармакологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, г. Москва

2 — ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва, www.HealthEconomics.ru

Введение

Шизофрения — это одно из наиболее распространенных психических расстройств, характеризующееся сочетанием продуктивной и негативной симптоматики, поведенческих и когнитивных нарушений, приводящее к неблагоприятным социальным и экономическим последствиям [53].

Болезнь характеризуется хроническим характером заболевания или течением с частыми обострениями с длительными госпитализациями, нарастающими изменениями личности и высоким уровнем инвалидизации, более высокой частотой соматических сопутствующих заболеваний и меньшей продолжительностью жизни пациентов, чем в популяции [37, 48].

Распространенность шизофрении составляет около 1% (0,77-0,85%) населения земного шара [50].

Наибольшие показатели болезненности имеют Швеция — 1,7%, Ирландия — 1,2%; Россия — 0,82%, США — 0,72%; наименьшие: Гана, Ботсвана, Тайвань — менее 0,5%. Шизофрения в возрастных группах распределяется следующим образом: в возрасте 25-44 лет — 11%; 18-24 лет — 0,8%; дети до 12 лет — 0,02-0,04%. Соотношение шизофрении у мужчин и женщин проявляется следующим образом: 0,77% — мужчины, 0,82% — женщины [50].

Больные шизофренией занимают почти половину всех стационарных психиатрических коек и составляют 16% от всех психиатрических пациентов [40].

Заболеваемость населения в России с диагнозом шизофрения, шизоаффективные психозы, шизотипическое расстройство, аффективные психозы с неконгруэнтным аффектом бредом, установленным впер-

вые в жизни составляла в 2010 году 8,4 на 100 тыс. населения (12 тыс. человек), численность больных, состоящих на учёте в лечебно-профилактических учреждениях, составляла 475,3 тыс. больных (332,6 на 100 тыс. населения) [38].

Около 14% больных не попадают в поле зрения психиатра [50].

Более 60% больных психическими расстройствами трудоспособного возраста являются инвалидами. Около 15% от всех больных с шизофренией трудоспособного возраста, состоящих под диспансерным наблюдением, попадают в группу пациентов с неустойчивой трудовой адаптацией (частая смена мест работы, частые и длительные перерывы в трудовой деятельности с тенденцией к снижению профессионального уровня). Длительность такого этапа у этих больных до момента оформления ими инвалидности колеблется от 3 до 10 и более лет [48]. Безработица больных превышает таковую в общей популяции населения на порядок. Социальная, трудовая и бытовая несостоятельность больных является следствием проявления не только самого заболевания, но и нежелательных эффектов терапии, снижения комплаентности к лечению и стигматизации болезни [33].

Всё это серьёзным бременем ложится на экономику любой страны. Так, социально-экономическое бремя шизофрении в 2009 году в России составило 196,7 млрд. руб. или 0,5% внутреннего валового продукта (ВВП) [40].

90% медицинских прямых затрат составляют расходы, связанные с госпитализацией. Наиболее «ресурсоёмким» является лечение часто госпитализируемых больных (не реже 1 раза в год на протяжении последних 3-5 лет), поэтому необходимо принимать

меры для снижения частоты и длительности госпитализаций, что в свою очередь поможет значительно сократить медицинские издержки [40].

Социальные издержки в суммарном бремени шизофрении в 2,6 раз превышают размер прямых медицинских затрат. Основные социальные затраты приходятся на пациентов, признанных инвалидами. В этом случае пациент перестаёт работать, и его родственники в большинстве случаев вынуждены оставить работу, посвятив себя заботе о больном [40].

Доминирование доли социальных издержек в общем бремени шизофрении подчёркивает общественную значимость проблемы и свидетельствует о необходимости повышения эффективности терапии и социальной реабилитации больных [40].

Для снижения бремени шизофрении в краткосрочной перспективе необходим дифференцированный целевой подход к наиболее затратным категориям пациентов. При этом необходимо использовать комплексный биопсихосоциальный подход к лечению, включающий рациональную фармакотерапию с использованием инновационных лекарственных средств, которые обеспечат приверженность к терапии и восстановление социального функционирования, в сочетании с психотерапией и социальной работой с пациентами [40].

Снижение бремени болезни возможно при реструктуризации психиатрического бюджета за счёт перераспределения средств с госпитального звена на амбулаторный в пользу препаратов с доказанным ресурсосберегающим эффектом в сочетании с психосоциальной работой [40].

Для лечения шизофрении требуется долговременная индивидуальная медикаментозная терапия, которая должна стремиться обеспечить баланс между эффективностью и переносимостью. Низкий комплаенс при лечении шизофрении по-прежнему остаётся в центре внимания многих специалистов. К факторам, которые могут влиять на комплаентность, относятся эффективность проводимой терапии, побочные действия, критичность к заболеванию и режим приёма препаратов [15]. Так, при приёме пероральных антипсихотиков, несоблюдение режима приёма препарата встречается примерно в половине случаев [15], а частичное несоблюдение терапевтического режима наблюдается даже чаще [5]. Показано, что более чем у 35% больных в течение первых недель лечения возникают проблемы с соблюдением назначенной терапии, а после двух лет лечения полностью комплаентными остаются только 25% пациентов [25]. Несоблюдение режима лечения увеличивает риск обострений и повторных госпитализаций [17, 24, 31]. Риск повторной госпитализации в течение двух лет достаточно высок и составляет 40-60% [50]. Также некомплаентность приводит к недостаточному ответу на лечение [19], агрессивному поведению [1], суициду [7], часто коррелирует с употреблением наркотических препаратов [2].

Именно поэтому одним из направлений совершенствования медикаментозного лечения шизофрении является поиск более удобных вариантов приёма лекарств. Создание пролонгированных форм медикаментов, которые нужно принимать один раз в сутки, можно вводить внутримышечно 1-2 раза в месяц или сублингвально в виде быстродиспергируемой лекарственной формы, считается положительным фактором для увеличения приверженности пациентов к терапии, а, следовательно, и для результата лечения [41, 49].

В свою очередь, нераспознанный пропуск приёма препарата может приводить к ложному впечатлению о неэффективности терапевтического режима. Препараты пролонгированного действия способствуют увеличению степени приверженности терапии, обеспечивают постоянство концентрации препарата в плазме крови и позволяют уменьшить число рецидивов у пациентов [30].

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

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

В ходе ряда российских исследований фармакоэкономической эффективности атипичных антипсихотиков, основанных на результатах проспективных, рандомизированных и контролируемых клинических исследований, показано, что применение данного класса препаратов является экономически эффективным, т.к. позволяет не только снизить частоту рецидивов и повторных госпитализаций пациентов с шизофренией, но и в ряде случаев, улучшить социальное функционирование таких больных [33-35, 43].

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

Внутри группы атипичные антипсихотики различаются между собой по профилю эффективности и безопасности, а также способности влиять на социальное функционирование пациентов [33]. Показатели эффективности, переносимости и простоты применения антипсихотиков существенно влияют на степень приверженности пациента к проводимой терапии, что, в свою очередь, коррелирует с частотой обострений шизофрении и связанных с ними госпитализаций [27].

До сих пор существует лишь несколько убедительных доказательств более высокой эффективности затрат при лечении новыми антипсихотиками [33-35, 43].

В последнее время в России регуляторные органы требуют не только подтверждение клинической эффективности и безопасности, но и фармакоэкономической целесообразности применения препаратов. Рациональная и фармакоэкономически эффективная лекарственная терапия шизофрении позволит не только снизить прямые затраты на лечение данного заболевания, но и улучшить значения индикаторных социальных показателей и показателей здравоохранения [33].

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

Цель исследования

Целью исследования было сравнить клинико-экономическую эффективность современных атипичных антипсихотиков у больных шизофренией.

Методология исследования

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

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

- современные препараты;
- доказанную клиническую эффективность и безопасность.

Были отобраны следующие препараты сравнения:

- Сероквель® Пролонг (кветиапина фумарат, таблетки пролонгированного действия);
- Сафрис® (азенапин);
- Ксеплион (палиперидона пальмитат);
- Рисполепт Конста® (рисперидон, порошок для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия).

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

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

Фармакоэкономический анализ был рассчитан с точки зрения перспективы российской системы здравоохранения. Временной горизонт моделируемого периода охватывает интервал равный 12 месяцам.

Критерии клинической эффективности:

- пациенты без рецидива;
- пациенты, у которых была отменена терапия по любым причинам;
- отмена терапии из-за развития неблагоприятных побочных реакций (НПР);
- время до развития первого рецидива;
- суммарный балл симптомов шизофрении, оценённый по специализированному опроснику PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale — шкала позитивных и негативных синдромов) [14].

Параметры использования ресурсов здравоохранения:

- госпитализация после развития рецидива;
- амбулаторное лечение после развития рецидива.

Изучался показатель комплаентности лечению.

При проведении фармакоэкономического анализа был использован Отраслевой стандарт «Клинико-экономического исследования» [44], который включал моделирование, анализ затрат, эффективности затрат (CEA), «влияния на бюджет» (BIA) и чувствительности полученных результатов.

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

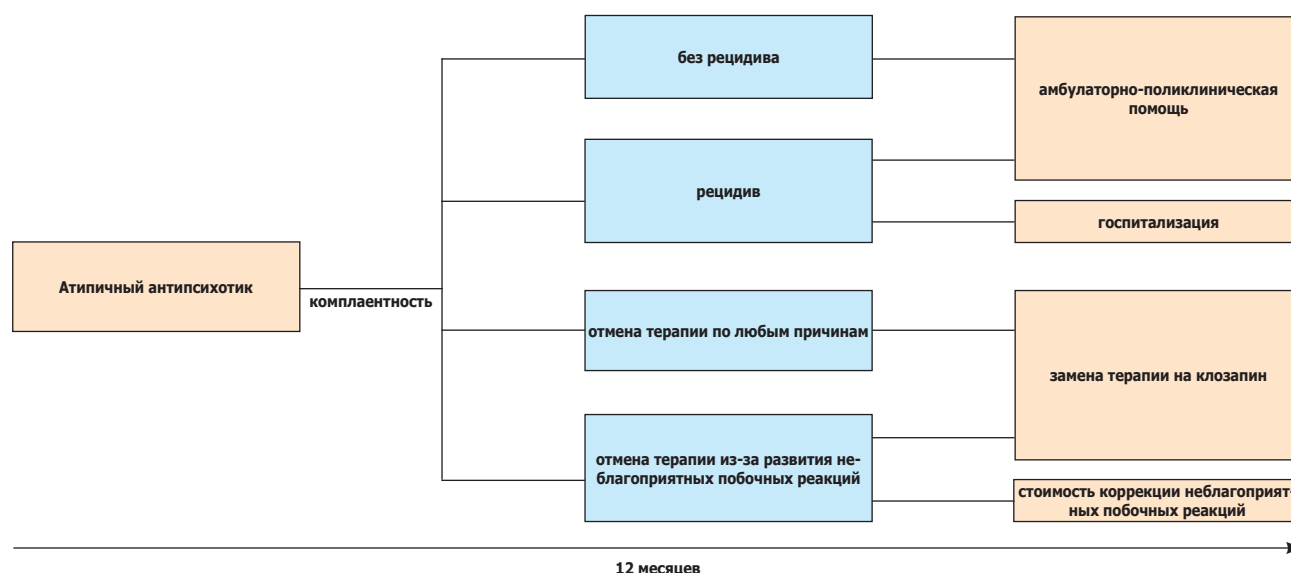


Рис. 1. Схема фармакоэкономического исследования препаратов сравнения

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

По Стандартам оказания медицинской помощи [51, 52] были рассчитаны прямые медицинские затраты на лечение больных шизофренией, включающие следующие компоненты:

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

Анализ эффективности затрат (Cost-Effectiveness Analysis / CEA). Так как у сравниваемых стратегий разные показатели клинической эффективности и затрат был оценён показатель эффективности затрат (Cost-Effectiveness Ratio / CER).

Анализ влияния на бюджет (Budget Impact Analysis / BIA) был произведён на основании данных об объёме тендерных закупок по данным IMS за 1 полугодие 2013 г. и усреднённых дневных доз (DDD) рекомендуемых ВОЗ [10, 32].

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

- среднесуточная доза препаратов сравнения;
- суммарный балл по шкале PANSS;
- стоимость за 1 мг препаратов сравнения.

Дисконтирование стоимости медицинских услуг, препаратов, исходов заболевания, побочных эффектов терапии и результатов не производилось, т.к. временной горизонт анализа не превышал 12 месяцев [58].

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

Окончательные данные выражены в показателе CER.

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

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА

Препараты сравнения

Сероквель® Пролонг (кветиапина фумарат, таблетки пролонгированного действия) — атипичный антипсихотик длительного высвобождения, одобренный для лечения шизофрении, включая профилактику рецидивов у стабильных пациентов; биполярных расстройств, включая умеренные и тяжелые маниакальные эпизоды, тяжелые эпизоды депрессии, профилактику рецидивов у пациентов с предшествующей эффективной терапией кветиапином; депрессивного эпизода в составе комбинированной терапии при субоптимальном ответе на терапию антидепрессантом.

Кветиапина фумарат длительного высвобождения (пролонг), принимаемый однократно в сутки, позволяет достичь рекомендованной терапевтической дозы (400—800 мг) уже ко 2—3-му дню лечения.

Сафрис® (азенапин) — атипичный антипсихотик, одобренный для лечения купирующего и поддерживающего лечения взрослых пациентов с шизофренией; купирующего лечения маниакальных и смешан-

ных эпизодов, а также в качестве дополнительной терапии с препаратами лития или вальпроата при биполярном аффективном расстройстве у взрослых.

Лечение препаратом Сафрис® у взрослых пациентов следует начинать с дозы 5 мг 2 раза/сутки. Рекомендующая доза препарата Сафрис® составляет 5-10 мг 2 раза/сут (суточная доза 10-20 мг).

Ксеплион (палиперидона пальмитат) представляет собой атипичный антипсихотический препарат пролонгированного действия в виде водной суспензии. Препарат разработан для инъекционного введения 1 раз в месяц в дельтовидную или ягодичную мышцу при лечении шизофрении.

Оптимальным режимом дозирования палиперидона пальмитат является однократное введение препарата в дельтовидную мышцу в дозах, эквивалентных 150 и 100 мг палиперидона на 1 и 8-й дни соответственно, затем введение препарата в ягодичную или дельтовидную мышцу 1 раз в месяц в дозе, эквивалентной 75 мг палиперидона (дозы могут варьировать от 25 до 150 мг в зависимости от индивидуальной переносимости и/или эффективности).

Рисполепт Конста® (рисперидон, порошок для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия) — антипсихотический препарат, производное бензизоксазола. Является селективным моноаминергическим антагонистом.

Сочетание профиля высвобождения рисперидона и режима дозирования (в/м инъекция 1 раз в 2 недели) обеспечивает поддержание в плазме терапевтических концентраций рисперидона. Терапевтические концентрации сохраняются до 4-6 недели после последней инъекции препарата Рисполепт Конста®.

Анализ стоимости препаратов сравнения

Стоимость препаратов сравнения была рассчитана исходя из средней суточной дозировки, взятой из клинических исследований [8, 13, 16, 28]. Для каждого лекарственного средства по данным о полном объеме тендерных закупок в РФ за 1 полугодие 2013 г. рассчитана средняя цена 1 мг активного вещества

[10]. Было выявлено, что наименьшей средней суточной стоимостью обладает Сероквель® Пролонг (табл. 1).

Анализ затрат

Для анализа затрат, понесённых медицинским учреждением при проведении диагностики и лечения заболевания, по Стандартам оказания медицинской помощи больным шизофренией [51] была разработана таблица учёта объёма медицинской помощи пациенту, включавшая данные обо всех элементах лечебно-диагностического процесса, в том числе о продолжительности лечения (койко-день), проведённых лабораторно-инструментальных исследованиях, консультациях специалистов с учётом кратности выполнения услуг, лечении с учётом доз и способов введения препаратов и т.д.

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

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

При определении прямых медицинских затрат у пациентов за 1 год была учтена стоимость стационарного и амбулаторно-поликлинического этапов лечения.

По Стандарту специализированной медицинской помощи при шизофрении, острой (подострой) фазы, с резистентностью, интолерантностью к терапии в условиях стационара [51] была рассчитана **общая стоимость госпитализации** (табл. 2), которая составила **152 652 рубля за 60 койко-дней (2 544 рубля в сутки)**. Наибольшие затраты приходятся на койко-дни.

При расчёте цен на услуги были использованы Тарифы на медицинские услуги МГФОМС за 2013 г. [42, 54], а при их отсутствии Прейскурант на платные медицинские услуги ФГБУ «МНИИП» МЗ РФ, г. Москва за 2013 г. [46], Прейскурант на платные

Таблица 1

Расчёт средней суточной дозы препаратов сравнения

Препарат	Среднесуточная доза, мг	Стоимость средней суточной дозы, руб.	Источник
Сероквель® Пролонг тб. пролонг. дейст. п/об бл. (кветиапина фумарат)	669,00	253,26	[28]
Сафрис® тб. подъязычные бл. (азенапин)	17,60	371,79	[13]
Ксеплион сусп. в/м пролонг дейст. шприц с иглами (палиперидона пальмитат)	2,72*	487,14	[8]
Рисполепт Конста® пор д/сусп. в/м пролонг. фл шпр иглы (рисперидон)	1,43*	334,28	[16]

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

медицинские услуги ФГБУ «НЦПЗ» РАМН, г. Москва за 2013 г. [47], Прейскурант Клинического центра Первого МГМУ им. И.М. Сеченова на платные медицинские услуги за 2013 г. [45]. Цены на лекарства были взяты из списка ЖНВЛП за 2013 г., включая НДС [36], а при их отсутствии брались оптовые цены из аналитического сайта ФАРМ-индекс за 2013 г. [55].

Расчёт стоимости амбулаторно-поликлинической помощи производили по тарифам МГФОМС за 2013 г. [54], по которым диспансерный приём участкового врача-психиатра составляет 92,28 рублей (табл. 3).

Анализ эффективности препаратов сравнения

Анализ эффективности терапии ставит перед собой задачу поиска показателей эффективности, удовлетворяющих целям данного фармакоэкономического исследования, а также получения данных, характеризующих анализируемые антип-

сихотики с позиций выбранных показателей эффективности.

Основные конечные точки анализа эффективности атипичных антипсихотиков:

1. первичные конечные точки:
 - a. процент пациентов без рецидива;
 - b. изменения суммарного балла по шкале PANSS в процентах от исходного уровня;
2. вторичные конечные точки:
 - a. время до развития 1-го рецидива;
 - b. процент пациентов, у которых была отменена терапия (обрыв терапии) по любым причинам;
 - c. отмена терапии из-за развития неблагоприятных лекарственных реакций;
 - d. госпитализация вследствие развития рецидива (обострения) или амбулаторно-поликлиническое лечение;
 - e. приверженность терапии по данным клинических исследований.

Таблица 2

Стоимость лечения в стационаре

Показатели	Стоимость
Диагностика	2 774р.
Приём (осмотр, консультация) врача-специалиста	1 148р.
Лабораторные методы исследования	1 466р.
Инструментальные методы исследования	149р.
Иные методы исследования	12р.
Лечение	36 975р.
Приём (осмотр, консультация) и наблюдение врача-специалиста	7 334р.
Наблюдение и уход за пациентом медицинскими работниками со средним (начальным) профессиональным образованием	610р.
Лабораторные методы исследования	4 441р.
Инструментальные методы исследования	513р.
Хирургические, эндоскопические, эндоваскулярные и другие методы лечения, требующие анестезиологического и/или реаниматологического сопровождения	5 537р.
Немедикаментозные методы профилактики, лечения и медицинской реабилитации	18 540р.
Лекарства	43 903р.
Койко-дни	69 000р.
ИТОГО:	152 652р.
Средняя стоимость 1 дня стационарного лечения	2 544р.

Таблица 3

Стоимость амбулаторного лечения

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

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

Из отобранных для анализа клинических исследований [6, 8, 13, 23, 28, 29, 39] была выявлена эффективность препаратов сравнения (табл. 4-10).

Таблица 4

Пациенты, у которых произошёл рецидив, %

Торговое название	Средняя длительность исследования, дни	Рецидив, %	Вероятность развития в течение 12 мес.	Источник
Сероквель® Пролонг	168,00	10,7	0,2323	[28]
Сафрис®	182,00	12,1	0,2425	[13]
Ксеплион	168,00	10,0	0,2171	[8]
Рисполепт Конста®	364,80	15,3	0,1530	[39]

Эффективность также оценивали по наиболее популярной и получившей международное признание при клиническом изучении действия нейролептиков и других методов лечения шизофрении шкале позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale — PANSS) [14]. Шкала позволяет проводить стандартизованную оценку различных векторов психопатологической симптоматики шизофрении, определять клинический профиль больного и проследить динамику состояния в процессе терапии.

Из отобранных клинических исследований [4, 6, 11, 13] был взят процент уменьшения общего балла по шкале PANSS от исходного уровня (табл. 5).

Таблица 5

Редукция суммарного балла по шкале PANSS [14]

Торговое название	Уменьшение балла, %	Источник
Сероквель® Пролонг	8,80	[11]
Сафрис®	8,70	[13]
Ксеплион	8,40	[6]
Рисполепт Конста®	7,40	[4]

Таблица 6

Время до развития первого рецидива, дни

Торговое название	Дни	Источник
Сероквель® Пролонг	117,45	[28]
Сафрис®	117,45	Допущение: как у Сероквель® Пролонг
Ксеплион	171,00	[6]
Рисполепт Конста®	154,00	[39]

Таблица 7

Вероятность отмены терапии по любой причине

Торговое название	Вероятность	Источник
Сероквель® Пролонг	0,117	[28]
Сафрис®	0,304	[13]
Ксеплион	0,300	[6]
Рисполепт Конста®	0,243	[39]

Таблица 8

Вероятность отмены терапии из-за развития неблагоприятных побочных реакций

Торговое название	Вероятность	Источник
Сероквель® Пролонг	0,015	[23]
Сафрис®	0,065	[13]
Ксеплион	0,020	[6]
Рисполепт Конста®	0,025	[39]

Таблица 9

Вероятность госпитализации или амбулаторно-поликлинического лечения вследствие развития рецидива

Торговое название	Госпитализация	Амбулаторное лечение	Источник
Сероквель® Пролонг	0,000	1,000	[28]
Сафрис®	0,060	0,940	[29]
Ксеплион	0,110	0,890	[15]
Рисполепт Конста®	0,138	0,862	[59]

Также была оценена приверженность (комплаентность) пациентов лечению, данные о которой были взяты из клинических исследований (табл. 10) [22, 23, 39].

Таблица 10

Вероятность приверженности терапии

Торговое название	Вероятность	Источник
Сероквель® Пролонг	0,9475	[23]
Сафрис®	0,9475	Допущение: как у Сероквель® Пролонг
Ксеплион	0,8720	[22]
Рисполепт Конста®	0,7570	[39]

Показатели безопасности препаратов сравнения

Из отобранных для анализа рандомизированных клинических исследований [3, 6, 9, 12, 16, 20, 23, 26] были выявлены неблагоприятные побочные реакции препаратов сравнения и рассчитана стоимость их лечения (табл. 11, 12).

Таблица 11

Частота развития и стоимость лечения неблагоприятных побочных реакций на 1 пациента

Неблагоприятные побочные реакции	Частота развития			
	Сероквель® Пролонг	Сафрис®	Рисполепт Конста®	Ксеплион
Стабильное течение без НПР	0,305	0,350	0,476	0,440
Все случаи НПР	0,695	0,650	0,524	0,560
Серьёзные НПР	0,044	0,060	0,086	0,120
НПР, приведшие к отмене терапии	0,064	0,050	0,013	0,002
ажитация	0,037	0,090		0,030
акатизия	0,018	0,050	0,110	0,950
акне			0,020	
бессонница	0,075	0,200		0,070
боль			0,010	
боль в верхних конечностях			0,020	
гиперпролактинемия		0,040		0,009
гиперсаливация			0,010	
головная боль	0,097	0,080	0,071	0,060
головокружение	0,014		0,110	0,030
депрессия			0,030	
диарея	0,017			
дискомфорт в желудке	0,014			
диспепсия	0,046		0,060	
дистония (ятрогенная)		0,040		
запор	0,064		0,070	
зубная боль			0,030	
инфекции				0,190
кашель			0,020	
летаргия	0,006			
лихорадка			0,010	
мышечная ригидность		0,030		
назофарингит				0,060
оральная гипестезия		0,110		
ортостатическая гипотензия	0,074		0,080	
паркинсонизм		0,080	0,150	
периферические отеки			0,030	
постпрандиальная гликемия	0,087	0,010		
постуральная гипотензия	0,027			
рвота	0,034	0,010		
сахарный диабет 2 типа	0,017	0,035	0,054	0,009
седация / сонливость	0,124	0,075	0,100	
снижение ДАД	0,014			
снижение массы тела			0,010	
снижение САД	0,011			
сухость во рту	0,121		0,070	
тардивная дискинезия	0,002			0,003
тахикардия	0,029			0,010
тошнота	0,055		0,040	
тревога		0,050		
тремор			0,065	0,082
увеличение массы тела < 7%	0,137	0,050	0,087	0,060
увеличение ЧСС	0,036			
усиление психотических симптомов		0,030		0,060
усталость	0,029			
экстрапирамидальные симптомы	0,075			0,060

Таблица 12

Стоимость лечения
неблагоприятных побочных реакций на 1 пациента

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

Как видно из таб. 12, наибольшую стоимость лечения НПП имеет Сероквель® Пролонг.

Переключение после отмены терапии

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

Мы сделали допущение, что если терапия потерпела неудачу (табл. 7), то пациентов переводили на лечение клозапином (отечественным генериком Азалептином) [26], т.к. он является единственным препаратом, показанным для резистентных к предшествующей терапии пациентам. Тактика перевода резистентных пациентов на высокие дозы типичных нейролептиков или «коктейль» из типичных нейролептиков и атипичных антипсихотиков клинически и экономически не оправдана [37].

Средняя суточная доза клозапина взята из Стандартов помощи больным шизофренией [51], которая составляет 300 мг/сут (стоимость 30 руб./сут) [55].

У клозапина существует риск развития нейтропении и агранулоцитоза, поэтому необходимо постоянно проводить анализы крови: до начала лечения и затем в период лечения необходимо регулярно определять число лейкоцитов и, желательно, абсолютное число нейтрофилов (еженедельно на протяжении первых 18 недель, в дальнейшем не реже 1 раза в месяц на протяжении всего курса и спустя 1 месяц после окончания лечения). Стоимость анализа крови составляет 341,04 руб. [54].

Стоимость лечения клозапином при переключении после отмены предшествующей терапии показана в табл. 13.

Таблица 13

Стоимость лечения после отмены предшествующей терапии в год на одного пациента

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

Примечание: * — взято из исследования CATIE [21].

Кроме того, применение клозапина ведёт к развитию ряда побочных эффектов, частота и стоимость некоторых из них показана в табл. 14.

Таблица 14

Стоимость терапии неблагоприятных побочных реакций при переключении на клозапин

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

Примечания: * — взято из исследования CATIE [21]; ** — Leslie D.L., 2004 [18].

Общая стоимость смены терапии на клозапин представлена в табл. 15. Наибольшими затратами характеризуется предшествующая терапия препаратом Сафрис®.

Таблица 15

Общая стоимость смены терапии на клозапин

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

Стоимость лечения шизофрении

Используя полученные данные (табл. 1-15) мы рассчитали стоимость лечения шизофрении исследуемыми препаратами в год (табл. 16).

Таблица 16

Стоимость лечения шизофрении препаратами сравнения в год на одного пациента

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

Примечания: * — допущение: как и у Сероквеля® Пролонг; НПП — неблагоприятные побочные реакции.

Общая годовая стоимость лечения препаратами сравнения, включая переключение на клозапин, показана в табл. 17 — наименьшая у Сероквель® Пролонг.

Таблица 17

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

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

Примечание: НПР — неблагоприятные побочные реакции.

Таким образом, анализ общих затрат показал экономию при использовании препарата Сероквель® Пролонг в течение 1 года лечения больных шизофренией: наибольшая по сравнению с Ксеплионом (71,3 тыс. рублей) и Сафрисом® (31,1 тыс. руб); по сравнению с Рисполептом Конста® разница составила 30,3 тыс. руб. (табл. 18).

Таблица 18

Экономия затрат при лечении препаратами сравнения

Препарат сравнения против Сероквель® Пролонг	Экономия затрат в пользу Сероквель® Пролонг
Ксеплион	71 391,58р.
Сафрис®	31 168,67р.
Рисполепт Конста®	30 333,04р.

Анализ эффективности затрат

Так как у сравниваемых стратегий лечения шизофрении разные показатели эффективности (табл. 4, 5) и затрат (табл. 17) был проведен анализ показателя эффективности затрат (cost-effectiveness ratio — CER)

для каждого препарата. Наилучшей стратегией считалась та, у которой был наименьший показатель CER, рассчитанный по следующей формуле:

$$CER = DC \div Ef,$$

где DC — прямые медицинские затраты на лечение 1 больного;

Ef — эффективность, выраженная в % пациентов без рецидивов или в % уменьшения суммарного рейтинга баллов по шкале PANSS от исходного уровня.

Для проведения анализа эффективности затрат (CEA) мы использовали показатели эффективности, широко применяемые в фармакоэкономических исследованиях препаратов для терапии шизофрении, таких как:

- процент пациентов без рецидива (табл. 4);
- процент уменьшения суммарного балла по шкале PANSS от исходного уровня (табл. 5).

Анализ эффективности затрат показал, что препарат Сероквель® Пролонг имеет наименьший показатель CER по рецидивам равный 132 168 рублей (табл. 19) и по шкале PANSS равный 11 529 рублей (табл. 20).

Таблица 19

CER по противорецидивной эффективности: пациенты без рецидива

Показатели	Сероквель® Пролонг	Сафрис®	Ксеплион	Рисполепт Конста®
Стоимость терапии в год	101 460,21р.	132 628,88р.	172 851,78р.	131 793,25р.
Эффективность (вероятность безрецидивного течения)	0,7677	0,7575	0,7829	0,8470
CER_{рецидив}	132 168,65р.	175 095,00р.	220 796,08р.	155 600,05р.

Таблица 20

CER по эффективности терапии обострения: суммарный балл по шкале PANSS

Показатели	Сероквель® Пролонг	Сафрис®	Ксеплион	Рисполепт Конста®
Стоимость терапии в год	101 460,21р.	132 628,88р.	172 851,78р.	131 793,25р.
Эффективность (% ↓ баллов по шкале PANSS)	8,80	8,70	8,40	7,40
CER_{PANSS}	11 529,57р.	15 244,70р.	20 577,59р.	17 809,90р.

Анализ «влияния на бюджет»

Сегодня, всё чаще, государственные регуляторные учреждения в сфере здравоохранения предъявляют к фармацевтическим компаниям требования о необходимости предоставления оценок нового метода лечения, показывающих не только соотношение затраты и эффективности, затраты и полезности от его внедрения, но и степени влияния на статьи национального, регионального и местного бюджетов [56].

Использование анализа «влияния на бюджет» (Budget Impact Analysis — BIA) позволяет предположить, каким образом применение лекарственных препаратов повлияет на затраты лечения данного заболевания [56].

Информация, полученная посредством BIA, необходима лицам, контролирующим и планирующим бюджет в сфере здравоохранения таким, как: организаторы национальных и региональных программ здравоохранения, управляющие страховых компаний, руководители организаций здравоохранения. Каждый из вышеперечисленных специалистов, может иметь различные требования к данным, методам и отчётам в рамках анализа «влияния на бюджет», но у каждого из них есть потребность в ясной и чёткой информации о влиянии использования альтернативных схем лечения на финансовые показатели [56].

Анализ затрат на терапию шизофрении в течение 1 года препаратами сравнения показал, что Сероквель® Пролонг приводил к экономии затрат (см. табл. 18). При экстраполяции данных на количество пролеченных в 1-м полугодии 2013 г. больных шизофренией в России [10] с учётом усреднённой дневной дозы (DDD) ВОЗ [32] мы получим гипоте-

тический экономический эффект от замены терапии на препарат Сероквель® Пролонг равный 81,748 млн. рублей в течение 6 мес. терапии (табл. 21).

Анализ чувствительности полученных результатов

На заключительном этапе фармакоэкономического исследования был проведён анализ чувствительности (Sensitivity Analysis / SA) математической модели к колебаниям значений ключевых исходных параметров [57]:

- среднесуточной дозе препаратов сравнения (дозы брались из рекомендованных DDD ВОЗ [32]) — оценка чувствительности к среднесуточной дозе препаратов показателей CER;
- пациенты без рецидива (уравнивание вероятности у каждого препарата сравнения = 0,7) — оценка влияния на показатель CEA_{рецидив};
- суммарному баллу по шкале PANSS (уравнивание уменьшения баллов по шкале PANSS до 8% у каждого препарата сравнения) — оценка влияния на показатель CEA_{PANSS};
- средней стоимости 1 мг препаратов сравнения (пошаговое изменение стоимости на $\pm 25\%$, с размером шага в 5%) — оценка влияния на показатели CER.

Результаты анализов чувствительности исходных параметров модели показаны в табл. 22–26.

Результаты **анализа чувствительности изменений среднесуточной дозы** препаратов сравнения показали, что если брать в расчёт показатель DDD ВОЗ [32] по дозе мг/сут, то препарат Сероквель® Пролонг имеет наилучшие показатели CER_{рецидив} и CER_{PANSS} (табл. 22).

Таблица 21

Анализ «влияние на бюджет» при замене на препарат Сероквель® Пролонг в течение 6 мес. 2013 г.

Показатели	Сафрис [†]	Ксеплион	Рисполепт Конста [®]
Общий объём тендерных закупок, мг *	1 448 500	553 625	1 046 300
Средний DDD ВОЗ, мг **	20	2,5	2,7
Количество пролеченных больных а 1 полугодие 2013 г. [10]	397	1 214	2 125
Экономия затрат в течение 6 мес., 2013 г.	15 584,34р.	35 695,79р.	15 166,52р.
BIA	6 188 023,90р.	43 337 897,64р.	32 222 079,78р.
Гипотетическая экономия:			81 748 001,31р.

Примечания: * — данные IMS за 1 полугодие 2013 г.; ** — рекомендованные DDD дозы WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology [32].

Таблица 22

Анализ чувствительности: изменение среднесуточной дозы препаратов сравнения

Препарат	Доза была, мг/сут	Изменения ср. сут. дозы, мг*	CER _{рецидив} руб.	CER _{PANSS} руб.
Сероквель® Пролонг	669,00	400	88 526,52р.	7 722,50р.
Сафрис [®]	17,60	20	194 028,85р.	16 893,18р.
Ксеплион	2,76	2,5	206 271,92р.	19 223,98р.
Рисполепт Конста [®]	1,15	2,7	252 521,42р.	28 903,47р.

Примечание: * — Рекомендованные DDD дозы WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology [32].

Результаты анализа чувствительности изменений в проценте пациентов без рецидива показали, что если брать в расчёт равную вероятность развития рецидива (0,70), то препарат Сероквель® Пролонг имеет наилучший показатель эффективности затрат $CER_{\text{рецидив}}$ (табл. 23).

Результаты анализа чувствительности изменений в суммарном балле по шкале PANSS показали, что если брать в расчёт равную вероятность уменьшения балла по шкале PANSS = 8%, то препарат Сероквель® Пролонг имеет наилучший показатель эффективности затрат CER_{PANSS} (табл. 24).

Результаты анализа чувствительности изменений средней стоимости 1 мг препаратов сравнения (пошаговое изменение $\pm 25\%$) показаны в табл. 25-26.

Результаты влияния снижения стоимости 1 мг препаратов сравнения на показатель $CER_{\text{рецидив}}$ показаны в табл. 25:

- при уменьшении стоимости Сафриса® на 15% и увеличении стоимости Сероквеля® Пролонг на 20% показатель $CER_{\text{рецидив}}$ сравнивается с Сероквелем® Пролонг;
- при уменьшении стоимости Ксеплиона на 25% и увеличении стоимости Сероквеля® Пролонг на 25% показатель $CER_{\text{рецидив}}$ всё равно наилучший у Сероквеля® Пролонг;

- при уменьшении стоимости Рисполепта Конста® на 5% и увеличении стоимости Сероквеля® Пролонг на 15% показатель $CER_{\text{рецидив}}$ сравнивается с Сероквелем® Пролонг.

Результаты влияния снижения стоимости 1 мг препаратов сравнения на показатель CER_{PANSS} показаны в табл. 26:

- при уменьшении стоимости Сафриса® на 15% и увеличении стоимости Сероквеля® Пролонг на 20% показатель CER_{PANSS} сравнивается с Сероквелем® Пролонг;
- при уменьшении стоимости Ксеплиона на 25% и увеличении стоимости Сероквеля® Пролонг на 25% показатель CER_{PANSS} всё равно наилучший у Сероквеля® Пролонг;
- при уменьшении стоимости Рисполепта Конста® на 25% и увеличении стоимости Сероквеля® Пролонг на 25% показатель CER_{PANSS} всё равно наилучший у Сероквеля® Пролонг.

Таким образом, анализы чувствительности подтвердили полученные результаты фармакоэкономических анализов эффективности затрат — Сероквель® Пролонг имеет наиболее предпочтительный показатель.

Таблица 23

Анализ чувствительности: изменение в проценте пациентов без рецидива
(равная вероятность у каждого препарата сравнения = 0,70) — оценка влияния на показатель $CER_{\text{рецидив}}$

Препарат	Нет рецидива — было, вероятность	Нет рецидива — изменён, вероятность	Изменения $CER_{\text{рецидив}}$
Сероквель® Пролонг	0,77	0,70	144 943,15р.
Сафрис®	0,76	0,70	189 469,83р.
Ксеплион	0,78	0,70	246 931,12р.
Рисполепт Конста®	0,85	0,70	188 276,07р.

Таблица 24

Анализ чувствительности: изменение в суммарном балле по шкале PANSS
(равное уменьшение балла по шкале PANSS до 8%) — оценка влияния на показатель CER_{PANSS}

Препарат	PANSS — был (уменьшение балла, %)	PANSS — изменён (уменьшение балла, %)	Изменения CER_{PANSS}
Сероквель® Пролонг	8,80	8,00	12 682,53р.
Сафрис®	8,70	8,00	16 578,61р.
Ксеплион	8,40	8,00	21 606,47р.
Рисполепт Конста®	7,40	8,00	16 474,16р.

Таблица 25

Анализ чувствительности: изменение средней стоимости 1 мг препаратов — влияние на показатель $CER_{\text{рецидив}}$

↑ %	Сероквель® Пролонг	↓ %	Сафрис®	Ксеплион	Рисполепт Конста®
+25	161 250р.	-5	168 427р.	212 158р.	150 421р.
+20	155 516р.	-10	162 445р.	204 505р.	145 712р.
+15	149 782р.	-15	156 990р.	197 514р.	141 416р.
+10	144 048р.	-20	151 929р.	191 106р.	137 477р.
+5	138 313р.	-25	147 328р.	185 213р.	133 850р.

Таблица 26

Анализ чувствительности: изменение средней стоимости 1 мг препаратов — влияние на показатель CER_{PANSS}

↑ %	Сероквель® Пролонг	↓ %	Сафрис®	Ксеплион	Рисполепт Конста®
+25	14 066р.	-5	14 664р.	19 772р.	17 217р.
+20	13 566р.	-10	14 143р.	19 059р.	16 678р.
+15	13 066р.	-15	13 668р.	18 407р.	16 186р.
+10	12 565р.	-20	13 227р.	17 810р.	15 735р.
+5	12 065р.	-25	12 827р.	17 261р.	15 320р.

Основные выводы

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

- наименьшую среднюю суточную стоимость имеет Сероквель® Пролонг;
- наибольшую стоимость лечения неблагоприятных побочных реакций (НПР) имеет препарат Сероквель® Пролонг;
- наименьшая общая стоимость лечения в год, включая переключение на клозапин, у Сероквеля® Пролонг.

Препарат Сероквель® Пролонг имеет наилучший показатель эффективности затрат (CER), рассчитанный по вероятности развития рецидивов равный 132 168 руб. и по шкале PANSS равный 11 529 руб.

Сероквель® Пролонг приводит к экономии общих затрат на терапию шизофрении в течение 1 года по сравнению с:

- Ксеплионом — 71,2 тыс. руб.,
- Сафрисом® — 31,1 тыс. руб.,
- Рисполептом® Конста — 30,3 тыс. руб.;

При экстраполяции данных на количество пролеченных в 1-м полугодии 2013 г. больных шизофренией в России препаратами сравнения, с учётом

усреднённых дневных доз, рекомендуемых ВОЗ, возможна экономия затрат от замены терапии препаратами сравнения на Сероквель® Пролонг равный 81,748 млн. руб. в течение 6 мес. лечения.

Анализ чувствительности подтвердили полученные результаты фармакоэкономических анализов.

Ограничения исследования

Проведённый нами фармакоэкономический анализ имеет ряд ограничений:

- отсутствие прямых сравнительных рандомизированных контролируемых клинических исследований препаратов сравнения затрудняет интерпретацию полученных результатов;
- краткосрочность клинических исследований не позволяет определить долгосрочное влияние фармакотерапии на течение заболевания.

Конфликт интересов

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

Литература

1. Alia-Klein N. et al. Insight into illness and adherence to psychotropic medications are separately associated with violence severity in a forensic sample. // *Aggress Behav* 2007; 33 (1): 86—96.
2. Ascher-Svanum H. et al. Medication adherence and long-term functional outcomes in the treatment of schizophrenia in usual care. // *J Clin Psychiatry* 2006; 67 (3): 453—60.
3. Barszcz Z., Mucha S., Rabe-Jabłońska J. The assessment of the mental state of patients during simultaneous treatment with psychotropic drugs, antipsychotics included, and bromocriptine. // *Psychiatr. Pol.* 2008. Vol. 42, N 4. P. 595—607.
4. Chuea P. et al. Comparative efficacy and safety of long-acting risperidone and risperidone oral tablets. // *European Neuropsychopharmacology* 15 (2005) 111—117.
5. Eaddy M.A., Locklear G. Assessment of compliance with antipsychotic treatment and resource utilization in a Medicaid population. // *Clin Ther* 2005; 27 (2): 263—72.
6. Gopal S., Vijapurkar U., Lim P., Morozova M., Eerdekens M., Hough D. A 52-week open-label study of the safety and tolerability of paliperidone palmitate in patients with schizophrenia. // *Psychopharmacol* 2011 25: 685 [http://jop.sagepub.com/content/25/5/685].
7. Herings R.M., Erkens J.A. Increased suicide attempt rate among patients interrupting use of atypical antipsychotics. // *Pharmacoeconom Drug Saf* 2003; 12 (5): 423—4.
8. Hough D., Gopal S., Vijapurkar U., Lim P., Morozova M., Eerdekens M. Paliperidone palmitate maintenance treatment in delaying the time-to-relapse in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. // *Schizophrenia Research* 116 (2010) 107—117.
9. http://www.drugs.com/pro/risperdal-consta.html.
10. IMS Health, 2013 г., http://www.imshealth.com
11. Kahn R.S., Schulz S.Ch., Palazov V. D., Reyes E.B., Brecher M., Svensson O., Andersson H.M., Meulien D., on behalf of the Study 132 Investigators. Efficacy and tolerability of once-daily extended release quetiapine fumarate in acute schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. // *J. Clin. Psychiatry*. 2007. Vol. 68. P. 832—842.
12. Kane J.M. et al. Efficacy and safety of asenapine in a placebo- and haloperidol-controlled trial in patients with acute exacerbation of schizophrenia. // *Journal of Clinical Psychopharmacology*, Volume 30, Number 2, April 2010, p.106-115.
13. Kane J.M., Mackle M., Snow Adami L. et al. A randomized placebo-controlled trial of asenapine for the prevention of relapse of schizophrenia after long-term treatment. // *J. Clin. Psychiatry*. 2011. Vol. 72, N 3. P. 349—355. URL: http://cyberleninka.ru/article/n/a-randomized-placebo-controlled-trial-of-asenapine-for-the-prevention-of-relapse-of-schizophrenia-after-long-term-treatment (дата обращения: 20.09.2013).

14. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. // *Schizophr Bull.* 1987;13(2):261-276.
15. Lacro J.P. et al. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. // *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (10): 892—909.
16. Lambert T., Emmerson B., Hustig H., Ressler S., Jacobs A., Butcher B. for the e-STAR Research Group. Long acting risperidone in Australian patients with chronic schizophrenia: 24-month data from e-STAR database. // *BMC Psychiatry* 2012, 12:25, <http://www.biomedcentral.com/1471-244X/12/25>.
17. Law M.R. et al. A longitudinal study of medication nonadherence and hospitalization risk in schizophrenia. // *J Clin Psychiatry* 2008; 69 (1): 47—53.
18. Leslie D.L., Rosenheck R.A. Incidence of newly diagnosed diabetes attributable to atypical antipsychotic medications. // *Am J Psychiatry*. 2004;161(9):1709—1711.
19. Lindenmayer J.P. et al. Medication nonadherence and treatment outcome in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder with suboptimal prior response. // *J Clin Psychiatry* 2009; 70 (7): 990—6.
20. Macfadden W., DeSouza C., Crivera C., Kozma C.M., Dirani R.D., Mao L., Rodriguez S.C. Assessment of effectiveness measures in patients with schizophrenia initiated on risperidone longacting therapy: the SOURCE study results. // *BMC Psychiatry* 2011, 11:167.
21. McEvoy J.P., Lieberman J.A., Stroup T.S., et al; CATIE Investigators. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. // *Am J Psychiatry*. 2006;163(4):600—610.
22. Mehnert A., Diels J. Impact of administration interval on treatment retention with long-acting antipsychotics in schizophrenia. Presented at the Tenth Workshop on Costs and Assessment in Psychiatry -Mental Health Policy and Economics. Venice, Italy; 2011.
23. 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; 25: 103—115.
24. Morken G., Widen J.H., Grawe R.W. Non-adherence to antipsychotic medication, relapse and rehospitalisation in recent-onset schizophrenia. // *BMC Psychiatry* 2008; 8: p. 32.
25. Nasrallah H.A. The case for long-acting antipsychotic agents in the postCATIE era. // *Acta Psychiatr. Scand.* 2007. Vol. 115, N 4. P. 260—267.
26. National Institute of Clinical Excellence. CG82 Schizophrenia: full guideline (2010). <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11786/43607/43607.pdf>.
27. Perkins D.O. Adherence in Schizophrenia. *Psychiatry: a clinical up-date.* 2008, Issue 4 of 4.
28. Peuskens J. et al. Prevention of schizophrenia relapse with extended release quetiapine fumarate dosed once daily: a randomized, placebo-controlled trial in clinically stable patients. // *Psychiatry (Edgemont)*. 2007;4(11):34—50.
29. Schloemaker J., Stet L., Vrijland D., Naber D., Panagides J., Emsley R. Long-term efficacy and safety of asenapine or olanzapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: an extension study. // *Pharmacopsychiatry*. 2012. Vol. 45. P. 196—203.
30. Schooler N.R. Relapse and rehospitalization: comparing oral and depot antipsychotics. // *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (Suppl. 16): 14—7.
31. Weiden P.J. et al. Partial compliance and risk of rehospitalization among California Medicaid patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2004; 55 (8): 886—91.
32. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N05A.
33. Белоусов Ю.Б., Белоусов Д.Ю., Омеляновский В.В., Бекетов А.С., Бойко Е.А. Фармакоэкономическая эффективность атипичных антипсихотиков у больных шизофренией. // *Психиатрия и фармакотерапия*. Том 9, №4, 2007.
34. Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К., Белоусов Д.Ю. Мультифакторный клинко-экономический анализ эффективности применения современных атипичных антипсихотиков у больных с шизофренией. // *Качественная клиническая практика*, 2011 г., №1, стр. 51-57.
35. Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К., Белоусов Д.Ю., Леонова М.В., Омеляновский В.В. Модельный анализ «стоимости-эффективности» современных пероральных атипичных антипсихотиков у больных шизофренией в России. // *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2008, №1, стр. 44-51.
36. Государственный реестр предельных цен производителей на лекарственные препараты, включённые в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (по состоянию на 19.08.2013).
37. Гурович И.Я., Любов Е.Б. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика в психиатрии. Москва, «Медпрактика-М», 2003.
38. Здравоохранение в России. 2011. Статистический сборник. М., Росстат, 2011, 326 страниц. http://www.gks.ru/bgd/regl/b11_34/Main.htm.
39. Любов Е.Б. Многогосторонний анализ эффективности длительного лечения шизофрении Рisperидом Конста в повседневной психиатрической практике (данные 12 месяцев лечения пациентов Российской когорты международного исследования e-STAR). *Социальная и клиническая психиатрия — том XXI, выпуск 3, 2011 г.*
40. Любов Е.Б., Ястребов В.С., Шевченко Л.С., Чапурин С.А., Чурилин Ю.Ю., Былим И.А., Гажа А.К., Доронин В.В., Косов А.М., Петухов Ю.Л., Фадеев П.Н. Экономическое бремя шизофрении в России. // *Социальная и клиническая психиатрия*, 2012 г., 22, №3, стр. 36-42.
41. Мосолов С.Н. Современная антипсихотическая фармакотерапия шизофрении. // *Русский медицинский журнал*. 2004. № 10. С. 6.
42. О территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в городе Москве на 2013 год и на плановый период 2014 и 2015 годов. Правительство Москвы. Постановление от 25 декабря 2012 г. N 799-ПП.
43. Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Ивахненко О.И., Хайлов П.М., Цфасман Ф.М., Зорин Н.А. Оценка клинко-экономической эффективности лечения шизофрении атипичными антипсихотиками пролонгированного действия в инъекционной форме с учётом приверженности пациентов к терапии. // *Социальная и клиническая психиатрия*. 2012. №3. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-kliniko-ekonomicheskoy-effektivnosti-lecheniya-shizofrenii-atipichnymi-antipsihotikami-prolongirovannogo-deystviya-v> (дата обращения: 20.09.2013).
44. Отраслевой стандарт «Клинко-экономические исследования. Общие положения» 91500.14.0001-2002.
45. Прейскурант Клинического центра Первого МГМУ им. И.М. Сеченова на платные медицинские услуги с 01.01.2013 г.
46. Прейскурант на платные медицинские услуги ФГБУ «МНИИП» МЗ РФ, г. Москва, от 29.04.2013 г. http://www.mniip.org/patient/price_mniip_2013-06-16_KDO.pdf.
47. Прейскурант на платные медицинские услуги ФГБУ «НЦПЗ» РАМН, г. Москва <http://www.psychiatry.ru/stat/22>.
48. Психиатрическая помощь больным шизофренией. Клиническое руководство. Под ред. Краснова В.Н., Гуровича И.Я., Мосолова С.Н., Шмуклера А.Б. Медпрактика-М, Москва, 2007.
49. Резолюция Межрегиональной конференции по проблемам приверженности терапии больных шизофренией: Новые подходы к лечению и реабилитации больных шизофренией. Казань, 2011. Электронный доступ http://www.rmj.ru/news_339.
50. Софронов А.Г., Спикина А.А., Савельев А.П., Парфенов Ю.А. Анализ результатов поддерживающей терапии шизофрении. // *Обзор психиатрии и медицинской психологии*, № 1, 2013 г., стр. 101-113.
51. Стандарт специализированной медицинской помощи при шизофрении, острой (подострой) фазы, с резистентностью, интолерантностью к терапии, 2013 г.
52. Стандарт специализированной медицинской помощи при шизофрении, подострой фазе в условиях дневного стационара, 2013 г.
53. Стандарты оказания помощи больным шизофренией. Московский НИИ психиатрии Росздрава. Под редакцией В.Н. Краснова, И.Я. Гуровича, С.Н. Мосолова, А.Б. Шмуклера, Москва, 2006 г.
54. Тарифы на медицинские услуги, введённые в действие с 01.05.2013, утверждённые приказом МГФОМС от 30.04.2013 № 60.
55. ФАРМ-индекс <http://www.pharmindex.ru/>, от 12.08.2013 г.
56. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю. Теоретические основы фармакоэкономического метода: анализ «влияния на бюджет». // *Фармакоэкономика*. Том 4, №2, 2011 г., стр. 9-12.
57. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Новиков И.В. Современная методология анализа чувствительности в фармакоэкономических исследованиях. // *Фармакоэкономика*. Том 3, №4, 2010 г., стр. 8-12.
58. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серник В.Г. Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований. // *Фармакоэкономика*. 2009; №4: с.10-13.
59. Kozma C. et al. Changes in schizophrenia-related hospitalization and ER use among patients receiving paliperidone palmitate: results from a clinical trial with a 52-week open-label extension (OLE). // *Curr Med Res Opin* 2011; 27:1603—11.