

Мультифакторный клинико-экономический анализ эффективности применения современных атипичных антипсихотиков у больных с шизофренией

Ю. Б. Белоусов¹, С. К. Зырянов¹, Д. Ю. Белоусов²

¹ — Российский государственный медицинский университет, г. Москва

² — Центр фармакоэкономических исследований, г. Москва

Введение

Шизофрения — одно из наиболее распространенных психических расстройств, характеризующееся сочетанием продуктивной и негативной симптоматики, поведенческих и когнитивных нарушений и приводящее к неблагоприятным социальным и экономическим последствиям [1].

Шизофрения 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 [2, 3]. Все это приводит к серьезным финансовым издержкам системы здравоохранения, в частности, и государства, в целом. Шизофрения является наиболее дорогостоящим расстройством, регистрируемым в психиатрических службах. Стоимость болезни (CoI) сравнима с потерями вследствие онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний, которые входят в число приоритетных направлений финансирования в здравоохранении. Затраты на лечение шизофрении складываются из прямых расходов на лекарственные средства, госпитализацию и уход за больными; а также не прямых затрат вследствие снижения производительности труда, инвалидизации, потери трудоспособности и преждевременной смерти пациентов, вынужденного прекращения трудовой деятельности их родственниками, а также социальных проблем, в первую очередь связанных с повышением преступности [6]. В РФ затраты на лечение шизофрении могут достигать 40 % бюджета, выделенного на лечение психических заболеваний при 15 % доле таких больных в общем контингенте, охваченном психиатрической помощью. Не менее 90 % прямых затрат при этом приходится на наиболее ресурсоемкую

больничную службу за счет высокого уровня регоспитализации и длительности больничного лечения [1]. Непрямые затраты, связанные с шизофренией, могут превышать прямые расходы в 9 раз, что характерно практически для всех психических расстройств, за исключением геронтологических заболеваний. Шизофрения относится к первой десятке ведущих причин инвалидности в мире. Так, в отчете ВОЗ о состоянии здоровья населения в мире, шизофрения входит в восьмерку заболеваний с самым высоким показателем инвалидизации за год жизни в возрастной группе от 15 до 44 лет [4]. Более 60 % больных психическими расстройствами трудоспособного возраста являются инвалидами. Число инвалидов среди пациентов с шизофренией составляет более 355 тысяч человек (74 % от общего числа больных шизофренией, состоящих на диспансерном учете) [5]. 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 лет и более [3]. Безработица больных превышает таковую в общем населении 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 [6].

В современной психиатрической службе возможности предупреждения социально-трудового снижения в течение этапа неустойчивой трудовой адаптации используются недостаточно. При этом адекватная терапия позволяет достичь «социального выздоровления» или ремиссии

с минимальной симптоматикой не менее чем у 20—30 % пациентов с шизофренией. Учитывая, что средняя длительность болезни составляет 14—16 лет, неадекватная терапия заболевания способствует более быстрому нарастанию личностных изменений и значительно затрудняет ресоциализацию таких пациентов [3].

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 [6].

Доказано, что антипсихотические препараты 2-го поколения (атипичные антипсихотики) обладают оптимальным профилем эффективности и безопасности по сравнению с препаратами 1-го поколения, однако их применение в реальной клинической практике ограничивается их относительно высокой стоимостью по сравнению с типиками. В ходе многочисленных зарубежных 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 [6].

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 [8].

Учитывая высокую социальную значимость заболевания, особенно при ограниченных возможностях реадaptации и ресоциализации пациентов с шизофренией в текущих условиях функционирования психиатрической службы, а также значительную финансовую нагрузку на бюджет системы здравоохранения вследствие высокой доли — до 90 % — прямых затрат [1] на шизофрению в условиях стационара, были обозначены следующие цели данного исследования:

- сравнительная оценка влияния терапии пациентов с шизофренией различными атипичными антипсихотиками на потребление ресурсов стационара психиатрической службы в условиях российской системы здравоохранения;
- оценка экономического возврата вследствие повышения трудовой занятости пациентов при терапии современными атипичными препаратами, улучшающими уровень социального функционирования пациентов с шизофренией.

Задачи исследования

1. Оценка влияния применения различных таблетированных атипичных антипсихотиков для терапии шизофрении на бюджет стационарного звена

2. Оценка влияния современных атипичных антипсихотических препаратов, улучшающих уровень социального функционирования пациентов с шизофренией, на потери государства, связанные с преждевременной утратой трудоспособности и недополученным ВВП.

В соответствии с задачами исследования анализ проводился в 2 этапа.

На первом этапе учитывались прямые медицинские затраты психиатрической службы, связанные с госпитализациями пациентов с шизофренией вследствие обострений, а также расходы на лекарственную терапию антипсихотиками в амбулаторном звене.

На втором этапе определялись не прямые затраты государства, связанные с преждевременной утратой трудоспособности пациентами с шизофренией, и потенциальный экономический возврат государства вследствие применения современных атипичных антипсихотиков, повышающих социальное функционирование пациентов.

Первый этап

Методология. Исследуемая популяция пациентов представляла собой больных хронической шизофренией, перенесших приступ обострения заболевания. В качестве препаратов сравнения были выбраны современные пероральные атипичные антипсихотики (арипипразол, оланзапин, палиперидон, кветиапин, рисперидон, zipрасидон).

Для проведения клинко-экономического анализа была использована модель принятия решений, разработанная для оценки клинических и экономических последствий терапии шизофрении пероральными атипичными антипсихотиками [7]. Структура модели представлена на рис. 1. Для целей данного исследования модель была адаптирована с учетом специфики организации психиатрической службы в условиях российской системы здравоохранения.

Временной горизонт моделирования составил 12 месяцев, для оценки затрат была выбрана перспектива российских плательщиков системы здравоохранения (администраторы системы здравоохранения регионального уровня). В экономическую оценку были включены прямые медицинские расходы на лечение шизофрении в условиях стационара и расходы на лекарственные средства для терапии шизофрении в амбулаторных условиях. Согласно данным модельного анализа «затраты-эффективность», данные расходы составляют около 90 % прямых медицинских затрат, которые при этом существенно варьируют в зависимости от препарата. Другие виды прямых медицинских затрат не учитывались в рамках данного анализа, так как их величина была практически постоянно вне зависимости от выбранного для терапии препарата [9].

Согласно данным статистики, работа психиатрической службы в РФ по направлению «шизофрения» характеризуется следующими показателями (табл. 1).

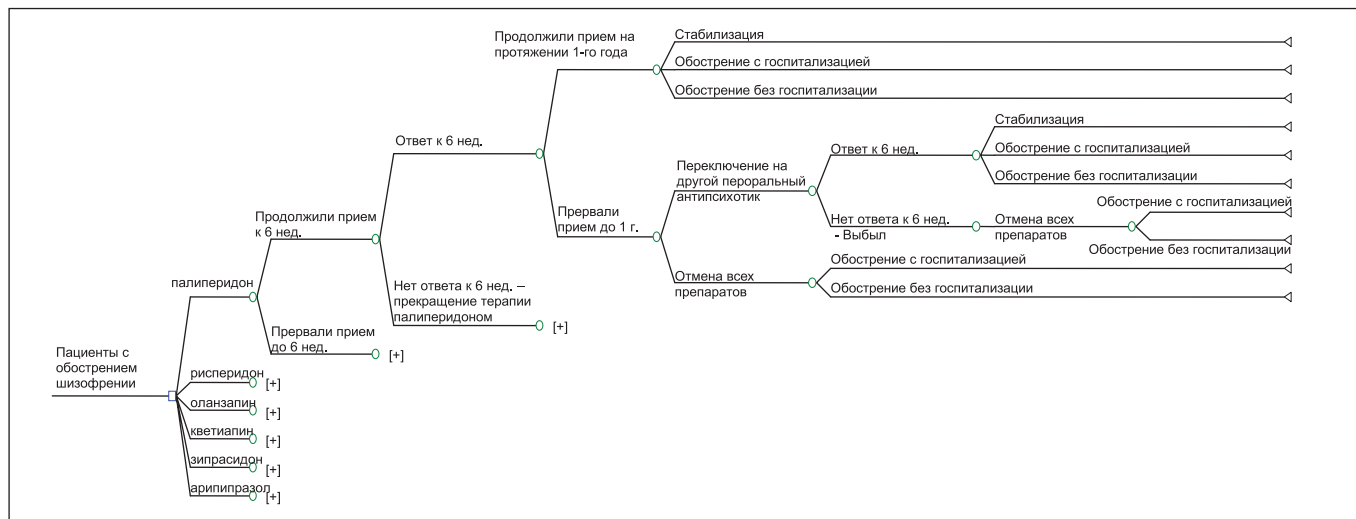


Рис. 1. Древо решений, созданное для экономической оценки пероральных антипсихотиков для лечения больных хронической шизофренией

Таблица 1

Частота и количество дней госпитализаций в году

Показатель	Значение
Частота госпитализации пациентов с шизофренией в стационар, %	34,4
Среднее время нахождения в стационаре пациента с шизофренией, дней в году	105,4

По результатам фармакоэпидемиологического исследования, стоимость 1 койко-дня в психиатрической больнице составляет 1 590,92 рубля [11].

Цены на исследуемые препараты определялись на основании базы данных мониторинга продаж антипсихотиков в госпитальном сегменте или в программе ОНЛС за 4 квартал 2010 года, предоставленного компанией IMS (табл. 2).

Таблица 2

Стоимость антипсихотиков в 2010 г.

Торговое наименование	Международное непатентованное наименование	Форма выпуска и дозировка	Производитель	Цена за упаковку, руб. с НДС
Инвега	Палиперидон	Таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, 6 мг № 28	Пр. — Альза Корпорейшн - США. Уп. — Янссен-Силаг С. п. А., Италия	5 798,88
Рисполепт	Рисперидон	Таблетки, покрытые оболочкой, 4 мг № 28	Пр. — Янссен-Силаг С. п. А. — Италия; Уп. — ЗАО «Межрегиональная Фармацевтическая Производственно-Дистрибьюторская Корпорация «Биотэк» — Россия	3 576,11
Зипрекса	Оланзапин	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг № 28	Пр. — Лилли дель Карибе Инк — Пуэрто-Рико; Уп. — Лилли С. А. — Испания	4 840, 24
Сероквель	Кветиапин	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг № 60	Вл., Пр. — АстраЗенека ЮК Лимитед — Великобритания; Уп. — ЗАО «ЗиО-Здоровье» — Россия	5 174,85
Зелдокс	Зипразидон	Капсулы, 60 мг № 30	Пр. — Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ — Германия	3 554,82
Абилифай	Арипипразол	Таблетки, 15 мг № 28	Пр. — Бристол-Майерс Сквибб Мэнюфэкчуринг Компани — Пуэрто-Рико Уп. — Бристол-Майерс Сквибб С. р. Л. Италия	7 760,43

Таблица 3

Параметры модели

Лекарственный препарат	% пациентов с рецидивом, требующим госпитализации в течение 1 года лечения	Среднее число рецидивов, требующих госпитализации, на пациента в год	Средняя длительность рецидива, требующего госпитализации, дней на пациента	Количество дней в стационаре в пересчете на всю группу пациентов (100%)	Коэффициент	Средняя длительность рецидива, требующего госпитализации, дней на пациента
Арипипразол	37,0	0,8	9,7	2,87	0,94	34,39
Оланзапин	32,6	0,7	8,3	1,89	0,62	22,69
Палиперидон	32,2	0,7	8,1	1,83	0,60	21,87
Кветиапин	35,2	0,8	9,2	2,59	0,85	31,03
Рisperидон	34,4	0,7	8,9	2,14	0,70	25,67
Зипразидон	38,0	0,8	10,0	3,04	1,00	36,41

Таблица 4

Среднесуточные дозы антипсихотиков, стоимость и количество дней терапии

Лекарственный препарат	Средняя дневная доза препарата, мг/сут	Источник	Стоимость средней дневной дозы препарата, руб./сут	Кол-во дней лечения в амбулаторном сегменте
Арипипразол	15,4	[7, 12—15]	284,73	330,61
Оланзапин	15,2	[7, 13, 14, 16—20]	262,58	342,31
Палиперидон	6,2	[6, 7, 12, 14]	213,23	343,13
Кветиапин	455,7	[14, 17—19]	196,53	333,97
Рisperидон	4,5	[14, 18]	198,92	339,33
Зипразидон	126,6	[7, 17, 18]	250,02	328,59

Параметры модели, связанные с рецидивами, требующими госпитализации на разных препаратах в течение года терапии, представлены в табл. 3.

Учитывая особенности потребления ресурсов психиатрической службы в РФ (высокая длительность госпитализации, частота госпитализации), был введен поправочный коэффициент, который рассчитывался как отношение количества дней в стационаре для всех пациентов для каждого препарата к максимальному значению данного показателя в группе сравнения (зипрасидона).

Для целей данного анализа было сделано допущение, что показатели длительности пребывания всех пациентов в стационаре, получающих терапию атипичными антипсихотиками, коррелируют со среднестатистическими данными по РФ. На основании данных о средней частоте госпитализации, средней длительности госпитализации в РФ и поправочного коэффициента для каждого препарата было рассчитано среднее количество дней, проведенных пациентами с обострением шизофрении в стационаре, в зависимости от принимаемой терапии.

В процессе анализа клинических данных о средних дневных дозах атипичных антипсихотиков было выявлено значительное колебание этих значений в зависимости от вида исследования. Для расчета затрат на основную лекарственную терапию в амбулаторных условиях была взя-

та средняя доза по указанным источникам. В табл. 4 приведены данные о средних дневных дозах антипсихотиков для лечения шизофрении и его длительности в амбулаторных условиях.

Результаты. На основании расчетов длительности терапии амбулаторно и в условиях стационара, стоимости койко-дня и стоимости средней дневной дозы антипсихотиков была рассчитана стоимость лечения в зависимости от принимаемой терапии (табл. 5).

Проведенный анализ показывает экономические преимущества лечения больных с шизофренией палиперидоном за счет меньшей частоты рецидивов, требующих госпитализации, по сравнению с другими препаратами. Большие затраты на амбулаторное лечение по сравнению с кветиапином и рisperидоном компенсируются экономией расходов стационарного звена.

Второй этап

Методология. Современные подходы к психофармакотерапии в качестве критериев эффективности проводимого лечения шизофрении оценивают не только успешную редукцию психотической симптоматики и предотвращение рецидивов, но и улучшение персонального и социального функционирования пациентов. Последний

Таблица 5

Суммарные затраты в год на антипсихотики

Лекарственный препарат	Стоимость госпитализации, руб.	Стоимость ЛС в амбулаторных условиях, руб.	Суммарные затраты, руб.
Арипипразол	54 712,75	94 135,68	148 848,44
Оланзапин	36 092,66	89 885,67	125 978,33
Палиперидон	34 790,77	73 165,84	107 956,62
Кветиапин	49 368,01	65 633,47	115 001,48
Рisperидон	40 838,67	67 499,93	108 338,61
Зипразидон	57 929,36	82 154,22	140 083,58

показатель оценивается по шкале персонального и социального функционирования пациента (PSP). Шкала PSP позволяет изучать разные аспекты функционирования и получать суммарную оценку на основе рейтингов по четырем важным аспектам:

- 1) общественно полезная активность, включая работу и учебу;
- 2) личные и общественные взаимоотношения;
- 3) способность к самообслуживанию;
- 4) беспокойное и агрессивное поведение.

Оценка от 1 до 10 баллов соответствует полной потере самостоятельности по основным функциям, от 91 до 100 баллов — блестящему функционированию. Шкала PSP была валидизирована при обследовании пациентов с обострениями шизофрении и пациентов в стабильном состоянии [20, 21]. Палиперидон — первый и единственный антипсихотический препарат, действие которого на персональное и социальное функционирование пациентов систематически изучено в крупных контролируемых клинических исследованиях [20]. В открытых 52-недельных клинических исследованиях изучалось влияние применения палиперидона на персональное и социальное функционирование пациентов, а также собиралась информация о статусе их трудовой занятости и его динамики в течение периода исследования [21, 22]. Трудовая занятость пациентов определялась следующим образом: имеющими работу считались пациенты, которые, которые работали:

- полный рабочий день;
 - неполный рабочий день;
 - периодически.
- Безработными считались:
- безработные, но ищущие работу;
 - безработные, но не ищущие работу;
 - работающие в лечебно-трудовых мастерских;
 - пенсионеры;
 - домработники;
 - студенты.

На момент исходной оценки были заняты 10% (101 чел.), 21,7% (220 чел.) имели какую-либо работу во время наблюдения. Во время периодов занятости у пациентов показатели PSP были значительно выше, чем у тех, кто не имел работы (73,6% против 61,7%). Из 220 пациентов, имеющих работу в той или иной период исследования

119 (54,1%) испытывали периоды безработицы. Среди 119 пациентов средний показатель PSP в период занятости был на 7,7 пунктов выше, чем в период без работы ($p < 0,0001$). Для тех, кто был занят полный рабочий день в тот или иной период во время наблюдения (49 чел.) разница в среднем показателе PSP была на 15 пунктов больше, чем в других группах [21, 22].

Между первым и последним визитами процент пациентов, сообщивших о своей занятости увеличился, а процент безработных пациентов сократился (табл. 6).

Таблица 6

Трудоспособность пациентов

Категория	Первичная оценка		Последующая оценка	
	Количество	%	Количество	%
Полный рабочий день	49	4,8	89	8,8
Неполный рабочий день	20	2,0	59	5,8
Периодически работающие	18	1,8	24	2,4
Работа в лечебно-трудовых мастерских	14	1,4	18	1,8
Безработные, но ищущие работу	118	11,7	99	9,8
Безработные, но не ищущие работу	575	56,8	509	50,3
Пенсионеры	151	14,9	146	14,4
Домработники	43	4,2	43	4,2
Студенты	24	2,4	25	2,5
<i>Всего</i>	<i>1012</i>	<i>100,0</i>	<i>1012</i>	<i>100,0</i>

Сводные данные по изменению статуса занятости пациентов, получающих палиперидон, представлены в табл. 7.

Из приведенных данных видно, что палиперидон оказывает положительное влияние на полезную активность,

Таблица 7

Изменение трудоспособности при приёме палиперидона

Работали на исходном визите	Работали на последнем визите	Пациенты*	
		<i>n</i>	%
Нет	Да	91	11,2
Нет	Нет	598	73,6
Да	Нет	5	0,6
Да	Да	118	14,5
<i>ВСЕГО</i>		812	100,0

Примечание. * — исключая пенсионеров и домработников.

личные и общественные взаимоотношения, способность к самообслуживанию у больных шизофренией. Его применение обеспечивает в 11,2% случаев восстановление трудовой занятости и в 14,5% — сохранение трудоспособности пациентов.

Как результат — 25,7% пациентов имеют статус занятых после завершения исследования.

Также по результатам клинического исследования были сделаны выводы о достоверной сильной связи между улучшением социального и персонального функционирования и повышением трудовой занятости пациентов с шизофренией, получающих терапию палиперидоном [21].

Результаты. Согласно данным официальной статистики, в среднем валовой региональный продукт на душу

населения составил в 2008 году 241 767 рублей в год [23]. Таким образом, применение палиперидона у пациентов с шизофренией с высоким потенциалом сохранения или восстановления трудоспособности обеспечит сохранение ВПР в год на уровне 6,2 миллионов рублей в год в расчете на 100 пациентов.

Заключение

В условиях необходимости рационального расходования ограниченных ресурсов психиатрической службы и системы здравоохранения, в частности, а также государства, в целом, психофармакотерапия, нацеленная не только на купирование психотической симптоматики у пациентов с шизофренией, но и на улучшение их персонального и социального функционирования, приобретает все более важное значение в процессе оказания психиатрической помощи. Грамотное внедрение современных инновационных препаратов в психиатрическую практику не только не увеличит расходы службы в целом, но и позволит оптимизировать затраты между амбулаторным и стационарным сегментами, а также обеспечит экономический возврат государству за счет сохранения и восстановления трудоспособности у части пациентов. Палиперидон, обеспечивая оптимальное соотношение по показателям «эффективность-безопасность — социальное функционирование» у пациентов с шизофренией, может быть рекомендован к внедрению в психиатрическую практику, как фармакоэкономически обоснованный выбор.

Литература

1. 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.
2. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика в психиатрии. И. Я. Гурович, Е. Б. Любов. Москва, «Медпрактика-М», 2003
3. Психиатрическая помощь больным шизофренией. Клиническое руководство. Под ред. Краснова В. Н., Гуровича И. Я., Мосолова С. Н., Шмуклера А. Б. Медпрактика-М, Москва, 2007
4. *Rosler W., Salize H. J., van Os J., Riecher-Rosler A.* Бремя шизофрении и психотических расстройств в странах Евросоюза (расширенный реферат). Психиатрия и фармакотерапия. Том 11/N 2/2006
5. Психиатрические учреждения России: показатели деятельности (1999—2006 гг.). И. Я. Гурович, В. Б. Голланд, И. М. Сон и соавт. Медпрактика-М, М., 2007. Данные 2005 г.
6. 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
7. One-year clinical and economic consequences of oral atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia. N. C. Edwards et al. *Current Medical Research and Opinion*. Vol. 24, No. 12, 2008, 3341—3355
8. Adherence in Schizophrenia. D. O. Perkins. *Psychiatry: a clinical up-date*. 2008, Issue 4 of 4.
9. 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
10. Гурович И. Я., Голланд В. Б., Сон И. М. и соавт. Психиатрические учреждения России: показатели деятельности (1999—2006 гг.). Медпрактика-М, М., 2007
11. Любов Е. Б. и группа исследователей ФГУ «Московский НИИ психиатрии Росздрава». Фармакоэпидемиологический и фармакоэкономический анализы длительного лечения атипичными антипсихотиками больных шизофренией в повседневной внебольничной психиатрической практике. Социальная и клиническая психиатрия. Том 20, выпуск 1, 2010. Стр. 33—42
12. Инструкция по медицинскому применению препарата Инвега.
13. Инструкция по медицинскому применению препарата Зипрекса
14. <http://www.whocc.no/atcddd/indexdatabase/index.php>
15. Инструкция по медицинскому применению препарата Абилифай
16. Любов Е. Б., Чапурин С. А., Чурилин Ю. Ю. Фармакоэкономическая модель антирецидивного лечения сероквелем, рисполептом и зипрексой пациентов в первом эпизоде шизофрении. Психиатрия и психофармакотерапия № 4, том 7, 2005 г. Стр. 193—98.
17. *Stroup T. S., Lieberman J. A., McEvoy J. P., Davis S. M., Swartz M. S., Keefe R. S., Miller A. L., Rosenheck R. A., Hsiao J. K.*; CATIE Investigators. Results of Phase 3 of the CATIE Schizophrenia Trial. *Schizophr Res*. 2009 January; 107 (1): 1—12.
18. *Lieberman J. A. et al.* Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N ENGL J MED*. Sep, 2005; Vol.353, № 12: 1209—23
19. Четвертных И. И., Мосолов С. Н., Калинин В. В., Сулимов Г. Ю. Сравнительная эффективность и переносимость длительного применения рисперидона, кветиапина и оланзапина в сравнении с галоперидолом у больных с впервые выявленной шизофренией. Психиатрия и психофармакотерапия № 4, том 7, 2005 г. стр. 189—92.
20. *Kane J. et al.* Лечение шизофрении палиперидоном в таблетках длительного высвобождения: 6-недельное плацебо-контролируемое клиническое исследование (расширенный реферат). Психиатрия и психофармакотерапия. Том 9/№ 3/2007
21. *Dirani R. et al.* Relationship Between Function and Employment Status in Patients With Schizophrenia. Poster presented at the College of Psychiatric and Neurologic Pharmacists Annual Meeting; April 13—16, 2008; Scottsdale, Arizona.
22. *Kozma C. et al.* Change in employment status over 52 weeks in patients with schizophrenia: an observational study. *Current Medical Research & Opinion*. Vol.27, No. 2, 2011, 327—333
23. www.gks.ru Размещение данных от 03.03.2010