

# Сравнительная фармакоэкономическая оценка современных антидепрессантов, применяемых в режиме монотерапии

Чеберда А.Е.<sup>1</sup>, Белоусов Д.Ю.<sup>1</sup>, Зырянов С.К.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва

<sup>2</sup> — Кафедра клинической фармакологии Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, г. Москва

**Резюме.** Цель исследования — используя фармакоэкономические методы, оценить эффективность затрат и «влияния на бюджет» здравоохранения при применении препарата вортиоксетин в режиме монотерапии депрессивных расстройств в сравнении с некоторыми другими значимыми антидепрессантами в условиях РФ. В качестве препаратов сравнения использовались агомелатин, флувоксамин, эсциталопрам и пароксетин.

На основании анализа данных клинических исследований была построена модель «древа решений», описывающая вероятности развития различных исходов в ходе терапии вортиоксетином и препаратами сравнения, включая нежелательные явления (НЯ). После этого, на основании документов, регламентирующих объём оказания медицинской помощи в РФ, а также экспертных оценок клинических специалистов была осуществлена оценка затрат на терапию вортиоксетином и препаратами сравнения, включая затраты, связанные с необходимостью компенсации или устранения НЯ.

На основании полученных данных были выполнены следующие виды фармакоэкономического анализа: анализ эффективности затрат, анализ «влияния на бюджет» включая анализ чувствительности, и анализ фармакоэкономической целесообразности.

При выполнении анализа эффективности затрат было установлено, что вортиоксетин доминирует среди участвующих в исследовании препаратов с показателем эффективности затрат (CER) равным 41 990 руб., при этом второе место занимает эсциталопрам с показателем CER — 77 360 руб. Анализ чувствительности подтвердил устойчивость полученного результата. Анализ «влияния на бюджет» показал, что применение вортиоксетина сопряжено с наименьшими затратами средств здравоохранения и бюджетов в целом. В ходе анализа фармакоэкономической целесообразности показатель  $wP/CER$  был наивысшим у вортиоксетина.

Результаты данного анализа показывают, что:

- затраты на устранение или частичную компенсацию последствий НЯ оказывают существенное влияние на стоимость терапии депрессий в целом;
- вортиоксетин, обладая благоприятным сочетанием показателей клинической эффективности и переносимости, уверенно доминирует как собственно по клинической эффективности, так и по CER;
- данный результат обладает устойчивостью, по данным анализа чувствительности он сохраняется даже при достаточно неблагоприятных допущениях;
- как завершённые, так и незавершённые суициды, кроме клинических и социальных последствий, значительно увеличивают бюджетное бремя;
- по данным анализа «влияния на бюджет», применение вортиоксетина способно существенно снизить бюджетные затраты, что объяснимо в свете его сравнительно низкой суицидогенности и хороших показателей эффективности затрат;
- обращает на себя внимание высокое бюджетное бремя, связанное с применением пароксетина, что особенно актуально в свете того, что пароксетин весьма распространён в клинической практике. Так, по сравнению с вортиоксетином общие бюджетные затраты при применении пароксетина выше на 60,3%;
- из всех сравниваемых препаратов, вортиоксетин наиболее привлекателен с точки зрения системы лекарственного возмещения в РФ.

**Ключевые слова:** депрессия, вортиоксетин, агомелатин, флувоксамин, эсциталопрам, пароксетин, суицид, анализ эффективности затрат, анализ влияния на бюджет

## Comparative pharmacoeconomic analysis of modern antidepressants in monotherapy

Cheberda A.E.<sup>1</sup>, Belousov D.U.<sup>1</sup>, Ziryanov S.K.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> — LLC “Center of pharmacoeconomic research”, Moscow

<sup>2</sup> — Department of clinical pharmacology, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

**Abstract.** Compare the cost effectiveness and budget impact of vortioxetine in monotherapy of depressive disorders with several other important antidepressants using pharmacoeconomic methods within context of Russian healthcare. Agomelatine, fluvoxamine, escitalopram and paroxetine were used as comparators.

A «decision tree» model describing probabilities of relevant clinical outcomes and events during the course of therapy with vortioxetine and the comparator drugs (including adverse events) was built using information from available clinical trials.

Afterwards, data obtained via modelling, existing Russian documents regarding medical care standards and expert opinion survey data were used to calculate cost of treatment for vortioxetine and for each of the comparators (including costs associated with adverse events).

These estimates were used to perform the following types of pharmacoeconomic analysis: cost-effectiveness analysis (CEA), sensitivity analysis (SA) and budget impact analysis (BIA).

CEA has demonstrated that vortioxetine definitely dominates among all compounds investigated in the current study with a CER of 41.990 rub., and escitalopram ranks as second with a CER of 77.360 rub. SA confirmed the robustness of this result. BIA indicated that utilization of vortioxetine, as the monotherapy regimen choice is associated with minimum fund expenditure among the compounds compared in the current study. wTP/CER was best for vortioxetine (35,5) according to pharmacoeconomic expediency analysis.

The results of this pharmacoeconomic analysis of vortioxetine performance as monotherapy solution for treating depressive disorders in the RF indicate the following:

- costs associated with adverse events constitute a significant portion of overall depression treatment costs;
- possessing a favorable combination of clinical effectiveness and tolerability parameters, vortioxetine confidently dominates both in terms of raw effectiveness and in terms of CEA;
- the aforementioned result is robust — according to sensitivity analysis it remains stable even under considerably unfavorable assumptions;
- both complete and incomplete suicide, in addition to having considerable social and clinical consequences, contribute to increasing the budgetary burden;
- according to BIA, vortioxetine use is associated with a decreased budgetary burden, which is explained by its low suicidogenic potential and high cost effectiveness;
- it is interesting to note that paroxetine use is associated with a very high budgetary burden (which is especially relevant given that paroxetine remains widespread in Russian clinical practice). Compared to vortioxetine, the overall budget spending in case of paroxetine use is 60.3% higher;
- among the compounds investigated in this study, vortioxetine is the most attractive from the RF drug reimbursement system point of view.

**Key words:** depression, vortioxetine, agomelatine, fluvoxamine, escitalopram, paroxetine, suicide, cost—effectiveness analysis, budget impact analysis

Автор, ответственный за переписку:

Чеберда Алексей Евгеньевич — к.м.н., MBA, заместитель генерального директора ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва; e-mail: alx@consultant.com

### Введение

Расстройства депрессивного спектра — обширная группа социально значимых заболеваний, приводящих к снижению качества жизни, частичной или полной утрате трудоспособности, повышенному риску суицида [20, 25]. Среди расстройств депрессивного спектра одним из наиболее клинически значимых и тяжёлых является большое депрессивное расстройство (БДР), характеризующееся резкой гипотимией, значительно сниженной самооценкой, а также ангедонией [25]. В наиболее тяжёлых случаях картина заболевания также может включать сомато-

вегетативные расстройства, психотические симптомы (как правило, идеаторные), нарушения сна, двигательное торможение со снижением побуждений к деятельности, а также тревожное возбуждение [25, 42]. Для депрессивных больных характерен повышенный риск суицида [4, 20], а также преждевременной смерти от других причин [1, 20]. При этом изменения обстоятельств жизни редко оказывают существенное влияние на течение заболевания [42].

Ещё одним фактором, обуславливающим высокую социальную и экономическую значимость депрессивных расстройств, является их нарастающая распространённость. Так, по данным Всемирной

организации здравоохранения (ВОЗ) [8], депрессия на настоящий момент занимает 4-е место в рейтинге социального бремени различных заболеваний, и демонстрирует тенденцию к росту — по прогнозам ВОЗ к 2020 году депрессия будет занимать 2-ое место по распространённости среди причин инвалидности и смертности, опережая таким образом сердечно-сосудистые заболевания и травмы, связанные с аварийностью на автотранспорте [21].

Затраты на лечение депрессивных расстройств весьма существенны, так, по данным *Mrazek D.A.*, в США суммарные ежегодные затраты и потери, связанные с данной патологией, составляют более 100 миллиардов долларов США в год и могут достигать 188 миллиардов [20].

В 2011 г. *Куликовым А.Ю.* и *Дедюриной Ю.М.* с целью определения экономического бремени депрессивных расстройств в условиях здравоохранения Российской Федерации (РФ) было проведено фармакоэкономическое исследование методами анализа стоимости болезни и анализа прямых медицинских затрат [35]. Совокупные затраты на медицинские услуги и фармакотерапию составили для 1-го пациента в год:

- 19 940 руб. с лёгким депрессивным расстройством;
- 76 910 руб. с депрессией умеренной степени тяжести;
- 99 878 руб. с тяжёлой степенью депрессии.

Лёгкая степень встречается у 20% из всех депрессий (1 419 000 чел.), средняя у 44% (3 121 800 чел.), тяжёлая у 36% (2 554 200 чел.). Таким образом, затраты на лечение среднестатистического пациента с депрессивным расстройством составили 73 785 руб. Совокупные затраты на лечение всех пациентов с депрессивными расстройствами в РФ рассчитывались путём умножения затрат на лечение среднестатистического пациента с депрессивным расстройством на общее число пациентов с данной нозологией в России и составили 523,5 млрд руб., что по данным 2008 г. составляет 1,26% от внутреннего валового продукта (ВВП). Однако реальное экономическое бремя депрессивных расстройств может превышать рассчитанные показатели [35].

На настоящий момент на рынке представлен обширный спектр антидепрессантов, обладающих различными фармакокинетическими, фармакодинамическими и клиническими свойствами.

Обычно выделяют следующие широкие группы данных препаратов:

- средства, блокирующие нейрональный захват моноаминов
  - неизбирательного действия, блокирующие нейрональный захват серотонина и норадреналина
  - избирательного действия

- блокирующие нейрональный захват серотонина
- блокирующие нейрональный захват норадреналина
- ингибиторы моноаминоксидазы (МАО)
  - неизбирательного действия
  - избирательного действия
- агонисты рецепторов моноаминов
- норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты
- специфические серотонинергические антидепрессанты

Имеется ряд препаратов со сложным механизмом действия, которые затруднительно отнести к одной из вышеприведённых категорий, как то, например, Агомелатин (антагонист 5-НТ<sub>2C</sub> серотониновых рецепторов, агонист МТ<sub>1</sub> и МТ<sub>2</sub> мелатониновых рецепторов), Вортиоксетин (ингибитор обратного захвата серотонина, агонист 5-НТ<sub>1A</sub>, парциальный агонист 5-НТ<sub>1B</sub>, антагонист 5-НТ<sub>1D</sub>, 5-НТ<sub>3A</sub> и 5-НТ<sub>7</sub> серотониновых рецепторов) и Бупропион (ингибитор обратного захвата норадреналина и дофамина, антагонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, а также стимулятор выброса дофамина, механизм действия которого изучен не до конца).

Терапия депрессивных расстройств сопряжена с существенным количеством требующих дополнительных терапевтических усилий, а также с нежелательными явлениями (НЯ), при этом для некоторых препаратов характерны такие грозные НЯ как суицидальное поведение [9].

В свете вышесказанного, вопрос стоимости лечения депрессий и выбора экономически рациональной антидепрессивной терапии в контексте здравоохранения РФ представляется актуальным.

### Цель исследования

Целью фармакоэкономического исследования препарата вортиоксетин является оценка эффективности затрат и «влияния на бюджет» здравоохранения при его применении в режиме монотерапии депрессивных расстройств в сравнении с некоторыми другими значимыми антидепрессантами в условиях РФ.

### Задачи исследования

Задачами данного исследования являлось:

- на основании анализа результатов клинических исследований определить показатели клинической эффективности;
- оценить совокупную стоимость препаратов сравнения и «фоновой терапии»;
- определить все связанные с применением сравниваемых медицинских технологий прямые медицинские затраты и провести их оценку;

- оценить эффективность затрат при использовании различных антидепрессантов в режиме монотерапии;
- выявить влияние на бюджет лечебного учреждения в результате возможного переключения пациентов с одного вида терапии на другой.

### Методология исследования

Фармакоэкономический анализ был проведён согласно отраслевому стандарту «Клинико-экономические исследования», применяемому в РФ [39]. Применяли следующую методологическую схему: обозначение цели и задач исследования; выбор альтернатив; выбор методов анализа; определение затрат (издержек); определение критериев безопасности; выбор исходов; проведение анализа эффективности затрат; анализа чувствительности; анализа «влияния на бюджет»; формирование выводов.

Был проведён поиск научных публикаций за период с 1990 по 2014 гг., посвящённых рандомизированным контролируемым клиническим исследованиям (РККИ), сетевым мета-анализам и систематическим обзорам (с уровнем доказательности AI) по применению антидепрессантов. Поиск производился в системах MEDLINE, Cochrane Library, EMBASE. Ключевыми словам были: «clinical trials», «meta-analysis», «economics», «pharmaceutical», «cost», «model», «evaluation», «depression» и другим.

**Целевой популяцией** являются вновь диагностированные пациенты старше 18 лет с депрессивными расстройствами лёгкой и средней степени тяжести, которым показано назначение антидепрессантов. Количество анализируемых больных — 10 000 человек.

**Перспектива анализа.** Данный фармакоэкономический анализ проводится с позиции Министерства здравоохранения РФ и общества в целом.

При оценке эффективности затрат рассматриваются прямые медицинские затраты, которые несёт российская система здравоохранения (включая затраты, связанные с компенсацией или устранением клинически значимых НЯ).

При оценке «влияния на бюджет» учитывалась также стоимость завершённого суицида как одного из наиболее грозных и значимых для бюджета государства осложнений антидепрессивной терапии, расчёт стоимости суицида производился в соответствии с имеющимися исследованиями экономического бремени суицида в РФ.

**Целевая аудитория.** Основной аудиторией являются психиатры, неврологи, врачи общей практики, клинические фармакологи, организаторы здравоохранения, специалисты по экономике здравоохранения, территориальные фонды обязательного медицинского страхования (ТФОМС), лица, принимающие решения в здравоохранении на федеральном и региональном уровне.

**Временной горизонт.** Горизонт фармакоэкономического моделирования основного курса лечения и анализа эффективности затрат был принят за 6 месяцев, исходя из предположения, что в течение этого периода времени пациенты получают максимальную пользу от лечения, или препарат будет отменён из-за неэффективности или развития НЯ. При моделировании «влияния на бюджет» был выбран горизонт анализа равный одному году, что хорошо соотносится как с выбранным горизонтом анализа эффективности затрат, так и с процессом бюджетного планирования в здравоохранении. Моделирование учитывает изменение продолжительности лечения в зависимости от НЯ и характера терапевтического ответа.

**Препараты сравнения.** В рамках данного фармакоэкономического анализа препаратами сравнения были выбраны четыре антидепрессанта, широко представленные в российской клинической практике:

- агомелатин;
- флувоксамин;
- эсциталопрам;
- пароксетин.

**Источники данных об эффективности.** В настоящем исследовании в качестве источника данных о клинической эффективности использованы результаты РККИ, в которых изучалась эффективность, безопасность и переносимость сравниваемых препаратов, а также мета-анализы, посвящённые безопасности и переносимости различных антидепрессантов.

**Параметры использования ресурсов здравоохранения:**

- медицинские мероприятия для диагностики заболевания, состояния;
- медицинские услуги для лечения заболевания, меры контроля за лечением и подбора терапии;
- меры, направленные на коррекцию и устранение терапевтически значимых проявлений НЯ.

**Критерии клинической эффективности.** В качестве критериев эффективности были использованы:

- улучшение по шкале MADRS более, чем на 50%;
- наступление ремиссии.

**Обзор клинико-экономической модели.** Для проведения расчётов была создана математическая модель, представляющая собой электронные таблицы MS Excel (2010 г.) с расчётами параметров, включённых в модель. Каждая из моделируемых когорт состояла из 10 тыс. пациентов, получавших терапию антидепрессантами.

Предполагалось, что пациенты с верифицированным диагнозом «депрессивное расстройство лёгкой или средней степени тяжести» начинали получать терапию одним из сравниваемых препаратов.

В ходе курса терапии учитывалась вероятность наступления НЯ, влияние наиболее значимых из них на

состав и продолжительность лечения, и показатели эффективности с учётом временного горизонта модели.

Схематическое представление модели исследования в виде «древа принятия решений» показано на рис. 1.

Поскольку существует большое количество подходов к ведению депрессивных пациентов лёгкой и средней тяжести, представленная модель носит упрощённый характер и основана на «Стандарте первичной медико-санитарной помощи при депрессиях лёгкой и средней степени тяжести и смешанном тревожном и депрессивном расстройстве в амбулаторных условиях психоневрологического диспансера (диспансерного отделения, кабинета)» [43], опросе экспертов и данных литературы.

При построении модели учитывалась вероятность появления суицидального поведения, а также вероятность его реализации в два взаимоисключающих исхода (завершённый и незавершённый суицид).

Допущения модели:

- Оба терапевтически благоприятных исхода (ремиссия и улучшение показателей MADRS более чем на 50%) считались равноправными «суррогатными» точками с точки зрения оценки эффективности. Это связано как с практическими соображениями, так и с тем фактом, что по данным литературы улучшение показателей MADRS более чем на 50% как правило приводит к существенному улучшению трудоспособности и является предиктором успешного достижения ремиссии при более длительном курсе терапии без смены препарата [26, 28, 29].

- В качестве срока дополнительной терапии при достижении улучшения по MADRS на 50% и более был выбран показатель в 30 дней.
- В случае, если у пациента не удалось добиться терапевтически благоприятного исхода (т.е. результат лечения отсутствовал), модель предполагает госпитализацию пациента в стационар с коррекцией курса лечения. Хотя подобный подход является некоторым упрощением, в целом госпитализация депрессивных пациентов, не демонстрирующих существенного ответа на лечение, является целесообразной ввиду больших рисков, присущих терапевтически резистентным формам депрессивных расстройств и необходимостью подбора более сложного терапевтического курса. В случае госпитализации, продолжительность лечения составляла 30 дней. Дальнейшая «терапевтическая траектория» таких больных не моделировалась, что связано с практическими соображениями и многообразием терапевтических подходов к лечению резистентных форм БДР.
- Попытка суицида (суицидальное поведение) переводила пациентов на особую ветвь «древа принятия решений», после чего моделировалась вероятность наступления завершённого суицида. Модель предполагает, что в случае если суицид не был завершён, пациент будет получать медицинскую помощь в соответствии с законодательством РФ.

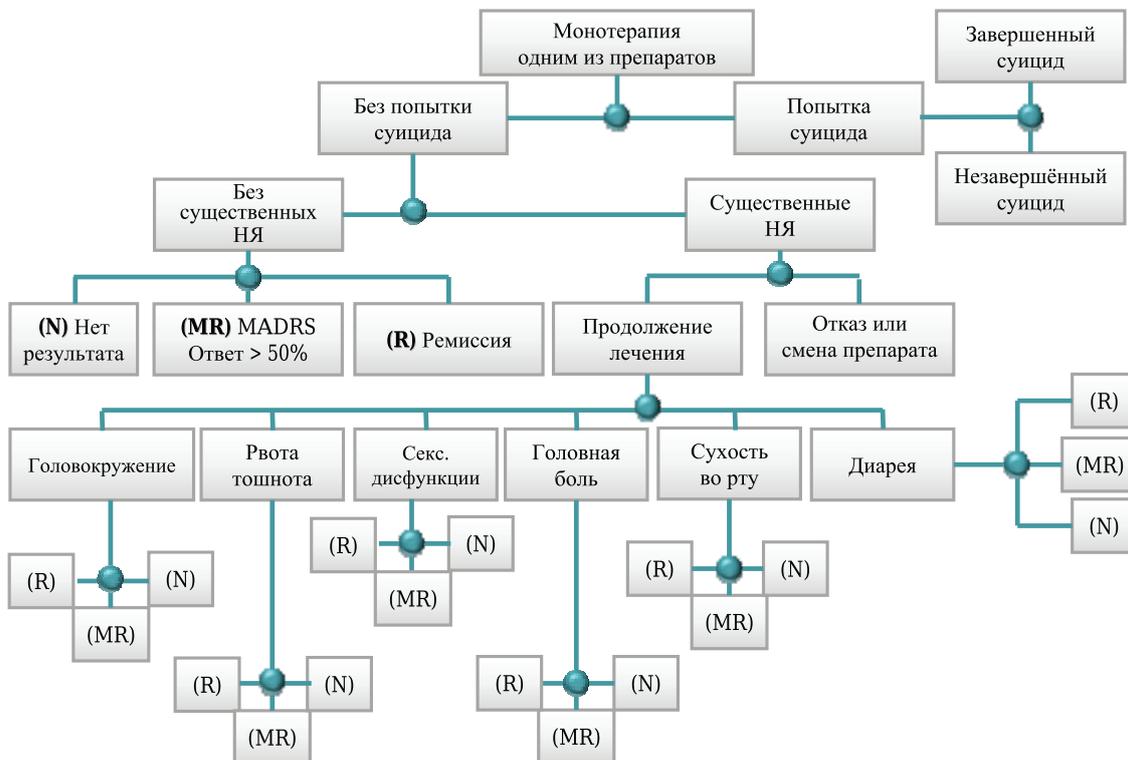


Рис. 1. Схема «древа принятия решений»

- Отказ от лечения с точки зрения терапевтических последствий для дальнейшего лечения приравнивался к отсутствию эффекта (так как при подобном развитии событий возникает аналогичная необходимость тщательного подбора нового курса лечения в госпитальных условиях).
- Для нужд анализа «влияния на бюджет», расчёт сравнительного бюджетного бремени в ходе экстраполяции результатов на популяцию численностью 100 тыс. человек выполнялся с допущением, что каждый из альтернативных препаратов будет использоваться в исключительном порядке во всей популяции пациентов.

**Стоимость препаратов сравнения и «фоновой» терапии.** При определении стоимости лечения препаратами сравнения и «фоновой» терапии, а также стоимости коррекции НЯ использовались следующие источники информации:

- При определении стоимости препаратов сравнения использовалась информация IMS Россия за третий квартал 2014 года [31]. При этом, в качестве цены на препараты сравнения всегда использовался наиболее дешёвый (в расчёте на 1 мг действующего вещества) из доступных на рынке генерических препаратов соответствующего действующего вещества. Такой подход позволяет добиться большей робастности оценки анализа эффективности затрат и «влияния на бюджет» на последующих стадиях исследования, обеспечивая ещё большую устойчивость полученных результатов.
- При оценке стоимости коррекции НЯ исследователи столкнулись с тем, что ряд препаратов, важных для коррекции НЯ при терапии депрессии, не представлен в Государственном реестре предельных отпускных цен и аналитической информации IMS. Для преодоления этого ограничения была использована информационная служба [www.apteka.ru](http://www.apteka.ru), позволяющая получить информацию о доступности и отпускной цене препаратов в розничной сети Москвы и Московской области [33]. Как и в случае с препаратами сравнения, производился пересчёт стоимости на 1 мг действующего вещества, после чего для нужд исследования выбирался наиболее дешёвый из присутствующих на рынке генерических препаратов данного вещества.

**Анализ прямых медицинских затрат (Direct medical Costs / DC).** Анализ затрат непосредственно на лечение основного заболевания проводился в соответствии с существующими Стандартами, а именно «Стандартом первичной медико-санитарной помощи при депрессиях лёгкой и средней степени тяжести и смешанном тревожном и депрессивном расстройстве в амбулаторных условиях психонев-

рологического диспансера (диспансерного отделения, кабинета)» [43] для амбулаторных пациентов и «Стандартом специализированной медицинской помощи при депрессии в стационарных условиях» [44] для пациентов, не продемонстрировавших терапевтический отклик на основной курс терапии.

Поскольку НЯ оказывают большое влияние на комплаентность пациента [2, 24] и, следовательно, могут привести к самовольной «молчаливой» реорганизации курса лечения со стороны пациента, проводился анализ прямых медицинских затрат на устранение либо компенсацию проявлений НЯ.

В случаях, когда для НЯ имеется стандарт лечения (например, «Стандарт первичной медико-санитарной помощи при эректильной дисфункции» [40]), он использовался для расчёта прямых медицинских затрат.

В случаях, когда такого рода документ для НЯ отсутствовал, исследователями было использовано экспертное мнение специалистов-психиатров, сталкивающихся с данными НЯ в клинической практике.

Число психиатров, опрошенных для формирования экспертных оценок в рамках данного исследования, составило 30 человек.

Поскольку сексуальные дисфункции различного рода являются одной из наиболее значимых для пациентов обоих полов разновидностей НЯ в психиатрической практике в целом [24] и в терапии депрессивных расстройств в частности [2], моделированию прямых затрат на компенсацию, снижения влияния на комплаентность или устранение данного вида НЯ было уделено особое внимание. Половой состав моделируемых когорт учитывался при расчёте прямых затрат, связанных с данным типом НЯ.

При оценке прямых затрат на незавершённый суицид в исходе ассоциированного с приёмом антидепрессантов суицидального поведения принимались во внимание данные о вероятности наступления незавершённого и завершённого суицида. Прямые медицинские затраты, связанные с незавершённым суицидом, рассчитывались на основании «Межведомственного стандарта оказания комплексной помощи (медицинской реабилитации, социально-психологической, психолого-педагогической) несовершеннолетним, пережившим попытку суицида» [36], с некоторыми корректировками, отражающими собранные экспертные мнения.

В качестве цен на диагностику, лабораторные и инструментальные методы исследований были взяты тарифы на медицинские услуги, введённые в действие с 01.04.2014 г., утверждённые приказом Московского городского ФОМС (далее МГФОМС) от 01.04.2014 г [45]. В случаях, когда пациенту требовались услуги, не входящие в вышеназванный документ, использовались цены из Приложения №1 к приказу от 08.04.2015 №279/Р «Об утверждении Положения об оказании платных медицинских услуг» клинического

центра первого МГМУ им. И.М. Сеченова на платные медицинские услуги [41].

**Анализ эффективности затрат** (Cost-Effectiveness Analysis / CEA). Для каждого препарата был проведён расчёт показателя эффективности затрат (cost-effectiveness ratio — CER). Доминирующей 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 (действенность, efficacy), выраженная в достижении любой из двух перечисленных выше «суррогатных» точек (ремиссии или улучшения показателей по шкале MADRS более чем на 50%).

Временной горизонт анализа CEA тождественен горизонту моделирования.

**Анализ чувствительности.** Устойчивость полученных результатов проверялась путём изменения показателей эффективности и стоимости препарата в модели на +25% и уменьшение на -25%, особое внимание при этом было уделено наиболее пессимистичному сценарию (+25% стоимость, -25% эффективность).

**Анализ фармакоэкономической целесообразности.** Для решения проблем, связанных с формальным ограничением CEA-анализа, в модель был также включён расчёт порогового значения «готовности общества платить» (wtP — willingness-to-pay ratio) [критерий фармакоэкономической целесообразности — cost-effectiveness threshold] за улучшение клинических исходов, рассчитанный как размер трёхкратного ВВП на душу населения. В РФ в 2014 г. wtP составлял: 71 406 399 199 383 руб. ÷ 143,7 млн. человек = 496 913 руб./чел./год × 3 = 1 490 739 руб./год [27, 38, 46]. Применительно к данному фармакоэкономическому анализу wtP отражает ту сумму, которую российское общество готово потратить на достижение терапевтического эффекта от применения препаратов, т.е. является экономически приемлемым в рамках системы лекарственного возмещения в РФ.

**Анализ «влияния на бюджет»** (Budget Impact Analysis / BIA). При оценке «влияния на бюджет» количество пациентов, нуждающихся в терапии антидепрессантами рассчитывалось на основании экстраполяции данных о распространённости выраженных депрессивных расстройств в Российской Федерации, полученных в ходе российского эпидемиологического исследования КОМПАС на численность населения РФ [37]. Экстраполяция проводилась с учётом соотношения полов пациентов, применявшегося на остальных этапах работы данной модели. В рамках исследования КОМПАС диагноз «депрессивное состояние» устанавливался в

случае достижения пациентом значения в 25 баллов и выше по шкале CES-D, что позволяет считать его тождественным диагнозу «большое депрессивное расстройство» [13].

Анализ проведён на перспективу в один год и учитывает экономическое бремя, оказываемое на бюджет как завершёнными, так и незавершёнными суицидами.

**Дисконтирование.** Дисконтирование стоимости медицинских услуг и лекарственных препаратов не проводилось, т.к. горизонт модели меньше 12 мес.

**Прочее.** Все расчёты выполнены в рублёвых ценах на конец 2014 — начало 2015 года, производились с помощью программного обеспечения MS Excel, 2010, доступны и «прозрачны» для анализа. Окончательные показатели выражены в рублях, показателях CER и экономии затрат бюджета.

### Результаты исследования

**Анализ прямых медицинских затрат.** Как было указано выше, расчёт прямых медицинских затрат осуществлялся на основе релевантных стандартов [36, 40, 43, 44] и экспертного мнения, и не включал экономические эффекты завершённого суицида.

Результаты анализа прямых затрат на подбор терапии и лечение депрессии в амбулаторно-поликлинических условиях до установления клинического исхода приведён в табл. 1.

Стоимость препаратов сравнения в расчёте на 1 мг действующего вещества приведена в табл. 2.

Стоимость Вортиоксетина для нужд данного исследования была принята за 7,5 руб. за 1 мг действующего вещества на основании предварительной информации, предоставленной компанией-производителем ООО «Лундбек Россия».

Оценка затрат на терапию в отношении развившихся НЯ проводилась в соответствии с той же методологией отдельно для каждого из значимых НЯ. При оценке затрат на НЯ сексуального характера учитывалось типичное [20, 22, 42] соотношение половых характеристик пациентов с депрессивными расстройствами в моделируемой группе (такое внимание именно к данной категории НЯ связано с их непропорционально большой значимостью для пациентов [2], а, следовательно, способностью влиять на комплаентность).

Затраты на облегчение или устранение НЯ сексуального характера приведены в табл. 3.

Затраты, связанные с остальными НЯ приведены в табл. 4.

Обособленно стоит суицидальное поведение, которое является одним из самых опасных и экономически значимых НЯ, возникающих при лечении депрессивных расстройств. Хотя сведения о суицидогенном влиянии антидепрессантов являются довольно противоречивыми [9], что связано,

прежде всего, с относительной редкостью данного НЯ, все антидепрессанты считаются потенциально рисковыми в отношении потенцирования суицидального поведения. В отношении ряда препаратов (Флувоксамин, Эсциталопрам) имеется несколько повышенная, по сравнению с другими препаратами, настороженность [16, 30], а в случае Пароксетина прослеживается сравнительно высокий суицидогенный потенциал [12].

Реализация попытки суицида оценивалась с точки зрения вероятности его завершения на основе данных российских исследователей [32], в соответствии с которыми вероятность незавершённого суицида составила 0,63 для каждого эпизода. Методология оценки затрат на незавершённый суицид приводилась выше, данные прямых медицинских затрат на лечение последствий незавершённого суицида в соответствии с Российскими стандартами [36] приведены в табл. 5.

Затраты на завершённый суицид занимают особое место, так как учитывались только для анализа

«влияния на бюджет» и будут рассмотрены подробнее в соответствующем разделе.

**Показатели клинической эффективности, безопасности и переносимости.** Как было сказано выше, показатели клинической эффективности, безопасности и переносимости препаратов были получены на основании имеющихся РКИ, при этом авторы выбирали исследования, сопоставимые по методологии и способу представления результатов, позволяющие выделить одинаковые конечные точки для всех сравниваемых препаратов на сопоставимых терапевтических сроках. В тех случаях, когда для препарата удавалось найти более одного методологически пригодного к сопоставлению источника, данные обобщались.

Для каждого из участвующих в моделировании препаратов был составлен профиль вероятности наступления одного из трёх описанных выше исходов.

Вероятность наступления различных терапевтических исходов для сравниваемых препаратов и соответствующие исследования приведены в табл. 6.

Таблица 1

**Прямые медицинские затраты на подбор терапии и лечение депрессии в амбулаторно-поликлинических условиях до установления клинического исхода**

Мероприятие	Частота назначения	Кратность, раз	Цена ед., руб.	Итого на курс, руб.
Приём (осмотр, консультация) врача-психотерапевта, первичный	0,5	1	1 300,00	650,00
Приём (осмотр, консультация) врача-психиатра участкового, первичный	1	1	1 650,00	1 650,00
Приём (осмотр, консультация) врача функциональной диагностики, первичный (ЭЭГ)	1	1	2 500,00	2 500,00
Приём (тестирование, консультация) медицинского психолога, первичный	0,5	1	2 000,00	1 000,00
Исследование уровня лития в крови (in vitro)	0,2	2	950,00	380,00
Общий (клинический) анализ крови развёрнутый	0,05	1	1 100,00	55,00
Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	0,1	1	87,02	8,70
Регистрация электрокардиограммы	0,1	1	87,02	8,70
Электроэнцефалография	0,2	1	126,57	25,31
Реоэнцефалография	0,2	1	177,92	35,58
Тестологическое психодиагностическое обследование	0,5	1	3 850,00	1 925,00
<b>ИТОГО:</b>				<b>8 238,30</b>

Таблица 2

**Стоимость препаратов сравнения**

Препараты	За 1 мг, руб.	За 1 день, руб.	Основной курс терапии, руб.
Агомелатин	1,32	46,20	4 158
Флувоксамин	0,36	23,40	2 106
Эсциталопрам	1,31	13,10	1 179
Пароксетин	0,10	4,00	360

Таблица 3

**Затраты на облегчение или устранение нежелательных явлений сексуального характера**

Сексуальные расстройства	Частота назначения	Кратность, раз	Цена ед., руб.	Сумма, руб.
<i>Мужские</i>				
<i>Инструментальные исследования, консультация специалиста</i>				
Дуплексное сканирование сосудов мошонки и полового члена	0,4	1	123,56	49,42
Ультразвуковое исследование сосудов полового члена	0,7	1	123,56	86,49
Флебография мужских половых органов	1	1	5 000,00	5 000,00
Осмотр врачом-психиатром	1	8	1 850,00	14 800,00
Лечебный осмотр сексолога	1	4	3 000,00	12 000,00
Приём врача-колопроктолога лечебно-диагностический, первичный, амбулаторный	0,8	1	64,68	51,74
УЗИ предстательной железы	1	1	199,78	199,78
<b>ИТОГО:</b>				<b>32 187,44</b>
<i>Препараты</i>				
		<b>ЭКД</b>	<b>Цена за 1 мг, руб.</b>	<b>Цена за курс, руб.</b>
Силденафил (150 мг/неделю)		1 778,57	2,00	3 557,14
<b>ИТОГО МУЖСКАЯ:</b>				<b>38 961,33</b>
<i>Женские (аноргазмия и т.п.)</i>				
Приём (осмотр, консультация) врача-эндокринолога первичный	1	1	134,10	134,10
Исследование уровня лютеинизирующего гормона в сыворотке крови (in vitro)	0,8	1	525,00	420,00
Исследование уровня фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови	0,8	1	525,00	420,00
Приём врача акушера-гинеколога, первичный	1	1	161,10	161,10
Определение прогестерона в сыворотке крови (in vitro)	0,8	1	525,00	420,00
Определение пролактина в сыворотке крови	0,8	1	525,00	420,00
Общий (клинический) анализ крови, развёрнутый	1	1	1 100,00	1 100,00
Анализ крови биохимический общетерапевтический	1	1	72,44	72,44
Анализ мочи общий	1	1	153,58	153,58
Осмотр врачом-психиатром	1	8	1 850,00	14 800,00
Профилактический приём (осмотр, консультация) врача-психотерапевта	0,6	1	1 300,00	780,00
Лечебный осмотр сексолога	1	4	3 000,00	12 000,00
<b>ИТОГО ЖЕНСКАЯ:</b>				<b>31 015,32</b>
<i>Объединённые данные</i>				
МУЖСКАЯ (Пропорционально в группе)			13 246,85	
ЖЕНСКАЯ (Пропорционально в группе)			20 470,11	
<b>ИТОГО ОБЩАЯ:</b>				<b>33 716,96</b>

Примечание: ЭКД – эквивалентная курсовая доза.

Таблица 4

Затраты на другие нежелательные явления

Рвота	Частота назначения	Кратность, раз	Цена, руб.	Сумма, руб.
Консультация гастроэнтеролога	1	4	82,09р.	328,36
Приём (осмотр, консультация) врача-терапевта	0,8	1	95,98р.	76,78
Профилактический приём (осмотр, консультация) врача-психотерапевта	0,4	1	1 300,00р.	520,00
Осмотр врачом-психиатром	1	2	1 850,00р.	3 700,00
Висмута субсалицилат	Доза, мг/сут	Курсовая доза, мг	Цена, руб./мг	Цена курса, руб.
	360	29 880	0,06	1 792,80
<b>ИТОГО:</b>				<b>6 417,94</b>
Головная боль	Частота назначения	Кратность, раз	Цена, руб.	Сумма, руб.
Консультация терапевта	1	1	95,98	95,98
Парацетамол	Доза, мг/сут	Курсовая доза, мг	Цена, руб./мг	Цена курса, руб.
	250	20 750	0,01	207,50
<b>ИТОГО:</b>				<b>303,48</b>
Диарея	Частота назначения	Кратность, раз	Цена, руб.	Сумма, руб.
Консультация терапевта	1	1	124,59	124,59
Консультация гастроэнтеролога	1	1	115,52	115,52
Осмотр врачом-психиатром	1	2	1 850,00	3 700,00
Лоперамид	Доза, мг/сут	Курсовая доза, мг	Цена, руб./мг	Цена курса, руб.
	2	166	0,52	86,32
<b>ИТОГО:</b>				<b>4 026,43</b>
Сухость во рту	Частота назначения	Кратность, раз	Цена, руб.	Сумма, руб.
Приём (осмотр, консультация) врача-терапевта	0,8	4	95,98	307,14
Осмотр врачом-психиатром	1	2	1 850,00	3 700,00
<b>ИТОГО:</b>				<b>4 007,14</b>
Головокружение	Частота назначения	Кратность, раз	Цена, руб.	Сумма, руб.
Отоневрологическое обследование	1	1	204,23	204,23
Приём (осмотр, консультация) врача-терапевта	0,8	1	95,98	76,78
Профилактический приём (осмотр, консультация) врача-психотерапевта	0,4	1	1 300,00	520,00
Осмотр врачом-психиатром	1	2	1 850,00	3 700,00
Бетагистин	Частота назначения	Кратность, раз	Цена, руб.	Сумма, руб.
	0,7	1743	0,49	854,07
<b>ИТОГО:</b>				<b>5 355,08</b>

Таблица 5

Прямые медицинские затраты на незавершённый суицид

	Частота назначения	Кратность, раз	Цена, руб.	Сумма, руб.
<i>Острый период</i>				
Реанимационные мероприятия	1	1	1 467,30	1 467,30
Осмотр врачом-психиатром	30	1	1 850,00	55 500,00
Первичная консультация врача-психотерапевта	1	1	1 300,00	1 300,00
Консультация медицинского психолога	1	1	2 200,00	2 200,00
Психотерапия (индивидуальная или групповая)	10	1	1 500,00	15 000,00
Сестринский уход	22,5	1	770,00	17 325,00
Сердечно-лёгочная реанимация	1	0,4	1 648,80	659,52
Консультация врача-токсиколога в стационаре	4	0,6	85,44	205,06
Консультация врача-терапевта в стационаре	5	1	124,59	622,95
Койко-день в токсикологическом отделении	7	0,8	1 241,07	6 949,99
Койко-день в отделении восстановительного лечения (медицинской реабилитации) неврологического профиля	15	0,7	459,02	4 819,71
Тестологическое психодиагностическое обследование (расширенный)	15	1	3 850,00	57 750,00
Определение глюкозы в крови	4	0,5	63,89	127,78
Обработка венозной крови, включая регистрацию (полученной плазмы и сыворотки крови)	1	1	26,51	26,51
Пульсоксиметрия	4	1	7,70	30,80
Измерение артериального давления на периферических артериях (суточное)	1	1	2 900,00	2 900,00
Взятие крови из пальца	1	1	24,02	24,02
Внутривенное введение лекарственных препаратов	4	1	96,20	384,80
Взятие крови из периферической вены	1	1	71,11р.	71,11
Гемосорбция	1	11	1 404,38	15 448,18
Клинический анализ крови	1	1	110,00	110,00
Общий (клинический) анализ крови развёрнутый (включая СОЭ)	1	1	1 100,00	1 100,00
Приём врача-хирурга лечебно-диагностический, первичный, амбулаторный	1	0,3	55,87	16,76
Приём врача-хирурга лечебно-диагностический, повторный	4	0,3	50,40	60,48
Дней принудительной госпитализации, в среднем	45	1	1 200,00	54 000,00
<i>Адаптационный период 1 мес., амбулаторно</i>				
Осмотр врачом-психиатром	4	1	1 850,00	7 400,00
Осмотр врачом-психотерапевтом (до психотерапии и после)	2	1	3 100,00	6 200,00
Тестирование медицинским психологом (до терапии и после)	10	1	2 000,00	20 000,00
Психотерапия (индивидуальная или групповая)	10	1	3 500,00	35 000,00
<b>ИТОГО:</b>				<b>306 700</b>

Таблица 6

Основные терапевтические исходы для сравниваемых препаратов

Препарат	Вероятность	Источники
<b>Вероятность развития ремиссии</b>		
Вортиоксетин	0,3840	Boulenger [5]; Montgomery [19]
Агомелатин	0,2950	Montgomery [19]
Флувоксамин	0,4360	Okuda [23]
Эсциталопрам	0,1548	Wade [29]
Пароксетин	0,3100	Ballus [3]
<b>Вероятность ответа MADRS &gt;50%</b>		
Вортиоксетин	0,5700	Boulenger [5]; Montgomery [19]
Агомелатин	0,1780	Montgomery [19]
Флувоксамин	0,1280	Okuda [23]
Эсциталопрам	0,4286	Wade [29]
Пароксетин	0,2900	Ballus [3]
<b>Вероятность отсутствия эффекта</b>		
Вортиоксетин	0,0810	Boulenger [5]; Montgomery [19]
Агомелатин	0,5270	Montgomery [19]
Флувоксамин	0,4360	Okuda [23]
Эсциталопрам	0,4643	Wade [29]
Пароксетин	0,4000	Ballus [3]

Таблица 7

Основные виды нежелательных явлений и вероятности их развития

Препарат	Вероятность	Источники
<b>Вероятность развития клинически значимых НЯ</b>		
Вортиоксетин	0,5700	Boulenger [5]; Montgomery [19]
Агомелатин	0,0200	Montgomery [19]
Флувоксамин	0,5900	Wagner [30]
Эсциталопрам	0,6000	Wade [29]; CPS [7]
Пароксетин	0,6100	Kasper [14]; Gartlehner [11]
<b>Вероятность развития сексуальных расстройств</b>		
Вортиоксетин	0,0200	Boulenger [5]; Montgomery [19]
Агомелатин	0,0000	Montgomery [19]
Флувоксамин	0,0600	Gartlehner [11]; CPS [7]
Эсциталопрам	0,0410	Wade [29]
Пароксетин	0,2100	Gartlehner [11]

Таблица 7 (продолжение)

<b>Вероятность развития головной боли</b>		
Вортиоксетин	0,1060	Boulenger [5]; Montgomery [19]
Агомелатин	0,1322	Montgomery [19]
Флувоксамин	0,0290	CPS [7]
Эсциталопрам	0,1210	Wade [29]
Пароксетин	0,2000	Kasper [14]
<b>Вероятность развития диареи</b>		
Вортиоксетин	0,0400	Boulenger [5]; Montgomery [19]
Агомелатин	0,0331	Montgomery [19]
Флувоксамин	0,0100	CPS [7]
Эсциталопрам	0,0460	Wade [29]
Пароксетин	0,0800	Kasper [14]
<b>Вероятность развития головокружения</b>		
Вортиоксетин	0,0460	Boulenger [5]; Montgomery [19]
Агомелатин	0,1157	Montgomery [19]
Флувоксамин	0,0750	CPS [7]
Эсциталопрам	0,0000	Wade [29]
Пароксетин	0,0500	Kasper [14]
<b>Вероятность развития сухости во рту</b>		
Вортиоксетин	0,0330	Boulenger [5]; Montgomery [19]
Агомелатин	0,0332	Montgomery [19]
Флувоксамин	0,0180	CPS [7]
Эсциталопрам	0,0230	Wade [29]
Пароксетин	0,0700	Kasper [14]
<b>Вероятность развития тошноты</b>		
Вортиоксетин	0,2650	Boulenger [5]; Montgomery [19]
Агомелатин	0,0909	Montgomery [19]
Флувоксамин	0,1570	CPS [7]; Gartlehner [11]; Okuda [23]
Эсциталопрам	0,1270	Wade [29]
Пароксетин	0,2000	Kasper [14]
<b>Вероятность отказа от лечения по причине НЯ</b>		
Вортиоксетин	0,0650	Boulenger [5]; Montgomery [19]
Агомелатин	0,0953	Montgomery [19]
Флувоксамин	0,1500	Wagner [30]
Эсциталопрам	0,0880	Wade [20]
Пароксетин	0,1170	Kasper [14]

Аналогичным образом были составлены профили вероятности наступления НЯ для каждого из препаратов. Помимо данных клинических исследований, для оценки профилей НЯ использовались также регистрационные данные и публикации профильных профессиональных ассоциаций (Canadian Pharmaceutical Association и других). Данные построения профиля НЯ приведены в табл. 7.

Отдельно была проведена оценка вероятности возникновения суицидального поведения.

Для Вортиоксетина и Агомелатина вероятность возникновения суицидального поведения не превышала таковую для плацебо и составляла не более 0,005 [5, 19].

По данным анализа базы данных по безопасности Флувоксамина, проведённого *Wagner et al.*, 1992 г. [30] вероятность подобных осложнений для данного препарата лишь чуть выше, и составляет 0,008.

Эсциталопрам несколько раз вызывал повышенную (по сравнению с другими антидепрессантами) настороженность зарубежных регуляторов, однако по данным *Levenson et al.* [16, 17], можно говорить лишь об очень небольшом повышении вероятности суицида по сравнению с плацебо, соответствующем вероятности в 0,0065.

Наиболее существенный суицидогенный потенциал из всех препаратов, сравниваемых в данном исследовании, отмечается у Пароксетина, вероятность развития суицидального поведения составляет 0,0152 [12].

**Анализ эффективности затрат.** На основании вышеприведённых вероятностей и описанной модели был осуществлён расчёт числа пациентов, достигших трёх «суррогатных» точек в каждой из моделируемых

групп, при этом также был осуществлён расчёт исходов для пациентов с точки зрения НЯ, произведён расчёт экономических показателей для каждой из групп.

После этого был произведён расчёт показателя CER для каждой из моделируемых групп. Как было упомянуто выше, обе «терапевтически благоприятные» «суррогатные» точки считались равноправными для данного анализа, а, следовательно, показателем эффективности в каждой группе была сумма числа пациентов, достигших ремиссии и пациентов, достигших улучшения более чем на 50% по шкале MADRS. Результаты анализа СЕА приведены в табл. 8.

Как видно из результатов анализа эффективности затрат (табл. 8), Вортиоксетин обладает наименьшим показателем CER и, следовательно, доминирует, при этом опережая другие препараты по показателю эффективности, следовательно, расчёт инкрементального показателя ICER не требуется.

Стоит особо отметить, что второе место по эффективности затрат занял Эсциталопрам, существенно опережая другие препараты.

**Анализ чувствительности.** Стабильность модели была подвергнута проверке путём двухфакторного анализа чувствительности, а именно изменения показателей стоимости Вортиоксетина на +25%, а затем на -25%, совместно с изменением показателя эффективности на +25% и на -25%.

Наибольший интерес представляет результат, связанный с увеличением стоимости препарата на 25% и уменьшением общей эффективности на 25%, т.к. он показывает наиболее пессимистичный сценарий и наиболее сильно испытывает робастность результата. Этот результат приведён в табл. 9.

Таблица 8

Результаты анализа эффективности затрат

Показатели	Вортиоксетин	Агомелатин	Флувоксамин	Эсциталопрам	Пароксетин
Суммарные затраты, руб.	279 726 517	644 837 949	416 347 472	267 192 169	513 732 111
Количество эффективно пролеченных больных (улучшение MADR>50%+ ремиссии), чел.	6662	4647	3273	3454	4882
CER, руб.	41 990	138 773	127 201	77 360	105 222
	доминирует				

Таблица 9

Результат анализа чувствительности (изменение стоимости Вортиоксетина + 25% эффективность -25%)

Показатели	Вортиоксетин	Агомелатин	Флувоксамин	Эсциталопрам	Пароксетин
Суммарные затраты, руб.	306 357 760	644 837 949	416 347 472	267 192 169	513 732 111
Количество эффективно пролеченных больных (улучшение MADR>50%+ ремиссии), чел.	4 996	4 647	3 273	3 454	4 882
CER, руб.	61 317	138 773	127 201	77 360	105 222
	доминирует				

Как видно из табл. 9, несмотря на существенное ухудшение показателя CER, Вортиоксетин сохраняет своё доминирующее положение даже при неблагоприятных допущениях, что позволяет прийти к выводу о достаточной устойчивости модели.

**Анализ фармакоэкономической целесообразности.** Как было указано выше, расчёт экономической целесообразности проводился на основании значения wtP для РФ, составляющего 1 490 739 руб. на одного пациента в год.

Из табл. 9 видно, что все сравниваемые препараты демонстрируют благоприятные показатели, т.е. все они являются экономически приемлемыми в рамках системы лекарственного возмещения в РФ, однако Вортиоксетин однозначно доминирует по соотношению wtP/CER.

**Анализ «влияния на бюджет».** Поскольку завершённый суицид трудоспособного гражданина оказывает существенное влияние на бюджет наравне с прямыми медицинскими затратами, для ВИА был проведён расчёт экономического бремени завершённого суицида.

Из литературных источников известно, что экономическое бремя одного утраченного года трудоспособной жизни составляет 308 332 руб. для граждан РФ мужского пола и 226 002 руб. для граждан РФ женского пола [34]. Известно также, что типичный возраст дебюта БДР составляет 32 года [22].

Поскольку построенная модель учитывает соотношения полов в моделируемых группах, возможно осуществить расчёт общего бремени завершённого суицида для каждой из групп с учётом соотношения полов, суицидогенного потенциала каждого препарата и вероятности завершения суицида, которая для РФ составляет 0,37 [32].

После осуществления данного расчёта был произведён пересчёт бюджетного бремени на одного пациента в день с учётом использованной в модели продолжительности курса лечения и числа пациентов в моделируемых группах.

После этого был проведён расчёт годовых затрат и их экстраполяция на вероятное число больных с БДР.

Ввиду отсутствия данных о распространённости депрессии в РФ в общей популяции, для нужд оценки вероятного числа больных в РФ были использованы результаты эпидемиологического исследования КОМПАС [37], при этом в качестве показателя распространённости депрессивных расстройств использовалась распространённость состояний, характеризующихся показателем в 25 и более баллов по CES-D, что соответствует диагнозу БДР [13] (23,8% по данным КОМПАС). Результаты экстраполяции на популяцию в 100 000 человек приведены в табл. 11.

### Обсуждение

Вортиоксетин демонстрирует весьма привлекательные показатели, доминируя как в контексте анализа эффективности затрат, так и в контексте анализа «влияния на бюджет». Последний однозначно указывает на то, что применение Вортиоксетина связано с наиболее значительным уменьшением бюджетного бремени депрессивных расстройств.

При этом, хотя все анализируемые препараты адекватны с позиций анализа фармакоэкономической целесообразности, Вортиоксетин демонстрирует лучший показатель — wtP превосходит CER Вортиоксетина в 35,5 раз.

Таблица 10

Оценка фармакоэкономической целесообразности

Показатели	Вортиоксетин	Агомелатин	Флувоксамин	Эсциталопрам	Пароксетин
wtP, руб.	1 490 739				
CER, руб.	41 990	138 773	127 201	77 360	105 222
wtP/CER	35,5	10,7	11,7	19,3	14,2

Таблица 11

Результаты анализа «влияния на бюджет»

Показатели	Вортиоксетин	Агомелатин	Флувоксамин	Эсциталопрам	Пароксетин
Суммарные затраты за курс терапии, руб. *	407 195 153	772 306 586	620 297 291	432 901 397	901 236 767
На 1 больного за курс, руб.	40 720	77 231	62 030	43 290	90 124
На 1 больного в день, руб.	452	858	689	481	1 001
На 1 больного в год, руб.	165 140	313 213	251 565	175 566	365 502
<b>Итого в год на 100 тыс. чел, млн руб.</b>	<b>3 930,3</b>	<b>7 454,5</b>	<b>5 987,2</b>	<b>4 178,5</b>	<b>8 698,9</b>

Примечание: \* — с учётом потерь от завершённого суицида.

Это делает Вортиоксетин особенно привлекательным с точки зрения системы лекарственного возмещения в РФ.

Обращает на себя внимание также неблагоприятное влияние Пароксетина на бюджет при тех же условиях моделирования — затраты на лечение в случае Пароксетина составляют 8 698,9 млн. руб. в год на 100 тыс. человек, что представляет собой наименее благоприятный результат среди сравниваемых препаратов.

Так, по сравнению с доминирующим препаратом Вортиоксетин, общие бюджетные затраты в случае применения Пароксетина выше на 60,3%.

### Основные выводы

Результаты настоящего фармакоэкономического анализа применения Вортиоксетина в режиме монотерапии депрессивного расстройства в РФ показывают, что:

- затраты на устранение или частичную компенсацию последствий НЯ оказывают существенное влияние на стоимость терапии депрессий в целом;
- Вортиоксетин, обладая благоприятным сочетанием показателей клинической эффективности и переносимости, уверенно доминирует как собственно по клинической эффективности, так и по показателю эффективности затрат;
- данный результат обладает устойчивостью, по данным анализа чувствительности он сохраняется даже при достаточно неблагоприятных допущениях;
- как завершённые, так и незавершённые суициды, кроме клинических и социальных последствий, значительно увеличивают бюджетное бремя;
- по данным анализа «влияния на бюджет», применение Вортиоксетина способно существенно снизить бюджетные затраты, что объяснимо в свете его сравнительно низкой суицидогенности и хороших показателей эффективности затрат;
- обращает на себя внимание высокое бюджетное бремя, связанное с применением Пароксе-

тина (что особенно актуально в свете того, что Пароксетин весьма распространён в клинической практике). Так, по сравнению с Вортиоксетином общие бюджетные затраты при применении Пароксетина выше на 60,3%;

- из всех сравниваемых препаратов, Вортиоксетин наиболее привлекателен с точки зрения системы лекарственного возмещения в РФ.

### Ограничения исследования

Представленное сравнительное фармакоэкономическое исследование имеет ряд ограничений.

При моделировании и расчётах «влияния на бюджет» было сделано несколько допущений, описанных в соответствующем разделе настоящей публикации.

В качестве источников данных о клинической эффективности и переносимости использовались РККИ, не направленные на прямое сравнение терапии Вортиоксетином, Агомелатином, Флувоксамином и Эсциталопрамом между собой. Некоторые из этих исследований включали специфические когорты пациентов, отличные от профиля «типичного» больного с депрессивным расстройством, и, будучи в основном зарубежными, зачастую используют терапевтические схемы отличные от тех, что устоялись в российской психиатрической практике.

Непрямое сравнение терапии корректирует различия между исследованиями, но не может заменить прямое сравнение данных.

Настоящее исследование посвящено исключительно лечению депрессий в режиме монотерапии и не затрагивает существующее многообразие комбинированных схем лечения.

Решение о том, каким способом лечить пациента, остаётся прерогативой врача и самого пациента, с учётом особенностей каждой конкретной ситуации.

### Конфликт интересов

Данное фармакоэкономическое исследование было профинансировано фармацевтической компанией ООО «Лундбек РУС», однако это не оказало влияние на полученные результаты.

### Литература

1. Alboni P, Favaron E, Paparella N, Sciammarella M, Pedaci M. Is there an association between depression and cardiovascular mortality or sudden death? // *J Cardiovasc Med* 2008;9:356—362.
2. Ashton A.K., Jamerson B.D., L.Weinstein W., Wagoner C. Antidepressant-related adverse effects impacting treatment compliance: Results of a patient survey. // *Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental*. 2005;66(2):96-106.
3. Ballus C., Quiros G., De Flores T., et al. The efficacy and tolerability of venlafaxine and paroxetine in outpatients with depressive disorder or dysthymia. // *Int Clin Psychopharmacol*. 2000;15:43—8.
4. Bostwick J.M. & Pankratz V.S. Affective disorders and suicide risk: a reexamination. // *Am. J. Psychiatry* 157, 1925—1932 (2000).
5. Boulenger J.P., Loft H., Olsen C.K. Efficacy and safety of vortioxetine (Lu AA21004), 15 and 20 mg/day a randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study in the acute treatment of adult patients with major depressive disorder. // *Int Clin Psychopharmacol*. 2014;29(3):138—49.
6. Clayton A., Kornstein S., Prakash A., Mallinckrodt C., Wohlreich M. Changes in sexual functioning associated with duloxetine, escitalopram, and placebo in the treatment of patients with major depressive disorder. // *J Sex Med*. 2007 Jul;4(4 Pt 1):917—929.
7. Compendium of Pharmaceuticals and Specialties. 33rd edition. Ottawa: Canadian Pharmaceutical Association; 1998:922-24.
8. Desjarlais R., Eisenberg L., Good B., Kleinman A. World mental health. Problems and priorities in low-income countries. Oxford: Oxford University Press; 1995.

9. Fergusson D., Doucette S., Glass K.C., Shapiro S., Healy D., Hebert P., et al. Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials. // *BMJ*2005;330:396.
10. Finn S.E., Bailey J.M., Schultz R.T., Faber R. Subjective utility ratings of neuroleptics in treating schizophrenia. // *Psychol Med* 1990;20:843-8.
11. Gartlehner G., Gaynes B.N., Hansen R.A., et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants: background paper for the American College of Physicians. // *Ann Intern Med* 2008;149(10):734—750
12. Healy D., Whitaker C. Antidepressants and suicide: risk—benefit conundrums. // *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 2003;28(5):331-337.
13. Haringsma R., Engels G. I., Beekman A. T. F., Spinhoven P. The criterion validity of the Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D) in a sample of self-referred elders with depressive symptomatology. // *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2004;19:558—563
14. Kasper S et al. Superiority of escitalopram to paroxetine in the treatment of depression. // *European Neuropsychopharmacology*, Volume 19, Issue 4, 229 — 237 2009.
15. Kennedy S.H., Andersen H.F., Lam R.W. Efficacy of escitalopram in the treatment of major depressive disorder compared with conventional selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine XR: a meta-analysis. // *Journal of Psychiatry & Neuroscience*. 2006;31(2):122-131.
16. Levenson M., Holland C. Antidepressants and Suicidality in Adults: Statistical Evaluation. // Presentation at Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee 2006.
17. Levenson M., Holland C. Statistical Evaluation of Suicidality in Adults Treated with Antidepressants.(2006).
18. Maity N., Ghosal M.K., Gupta A., Sil A., Chakraborty S., Chatterjee S. Clinical effectiveness and safety of escitalopram and desvenlafaxine in patients of depression with anxiety: A randomized, open-label controlled trial. // *Indian Journal of Pharmacology*. 2014;46(4):433-437.
19. Montgomery S.A., Nielsen R.Z., Poulsen L.H., Høggstrøm L. A randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine. // *Hum Psychopharmacol*. 2014;29(5):470—482.
20. Mrazek D.A., Hornberger J.C., Altar C.A., et al. A review of the clinical, economic and social burden of treatment-resistant depression: 1996-2013. // *Psychiatr Serv*. 2014;65(8):977—87.
21. Murray C.J.L., Lopez A.D., eds. The Global Burden of Disease: A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge, MA: Harvard University Press on behalf of the World Health Organization and the World Bank; 1996.
22. National Institute of Mental Health basic depression data [Электронный ресурс]. <http://www.nimh.nih.gov/health/topics/depression/index.shtml>. (дата обращения: 03.06.2015).
23. Okuda A., Suzuki T., Kishi T., Yamanouchi Y., Umeda K., Haitoh H., Hashimoto S., Ozaki N., Iwata N. Duration of untreated illness and antidepressant fluvoxamine response in major depressive disorder. // *Psychiatry Clin Neurosci*. 2010;64(3):268—273.
24. Rosenberg K.P., Bleiberg K.L., Kosci J., Gross C. A survey of sexual side effects among severely mentally ill patients taking psychotropic medications: impact on compliance. // *J Sex Mar Ther*. 2003;29:289—296.
25. Rush A.J. The varied clinical presentations of major depressive disorder. // *J Clin Psychiatry* 2007;68(Suppl 8):4—10.
26. Saghafi R., Brown C., Butters M.A., et al. Predicting 6-week treatment response to escitalopram pharmacotherapy in late-life major depressive disorder. // *International journal of geriatric psychiatry*. 2007;22(11):1141-1146.
27. Suhrcke M., McKee M., Rocco L. Европейская Обсерватория по системам и политике здравоохранения Инвестиции в здоровье: ключевое условие успешного экономического развития Восточной Европы и Центральной Азии. Всемирная организация здравоохранения от имени Европейской обсерватории по системам и политике здравоохранения. 2008. — 274 с.
28. Szegedi A., Jansen W.T., van Willigenburg A.P., van der Meulen E., Stassen H.H., Thase M.E. Early improvement in the first 2 weeks as a predictor of treatment outcome in patients with major depressive disorder: a meta-analysis including 6562 patients. // *J Clin Psychiatry*. 2009;70:344-353.
29. Wade A., Despiegel N., Reines E.H. Escitalopram in the long-term treatment of major depressive disorder. // *Annals of Clinical Psychiatry*. 2006;18(2):83—9.
30. Wagner W., Plekkenpol B., Gray T.E., Vlaskamp H., Essers H. Review of fluvoxamine safety database. // *Drugs* 43 Suppl 2 (1992): 48-53.
31. Аналитическая информация, IMS Россия, январь 2013 г. — сентябрь 2014 г. [Электронный ресурс]. URL:<http://www.ims.ru/>. (дата обращения: 03.06.2015).
32. Ворсина О.П. Клинические, социально-демографические и этнокультуральные особенности суицидального поведения населения Усть—Ордынского Бурятского округа [Электронный ресурс] // *Медицинская психология в России: электрон. науч. журн.* — 2013. — N 2 (19). — URL: <http://medpsy.ru> (дата обращения: 12.06.2015).
33. Информационный сервис «aptekamos.ru» [Электронный ресурс]. URL: <http://aptekamos.ru/> (дата обращения: 12.04.2015).
34. Любов Е.Б., Морев М.В., Фалалеева О.И. Суициды: социо-экономическое бремя в России. // *Социальная и клиническая психиатрия*, 2013, т. 23, № 2, стр. 38-44
35. Куликов А.Ю., Дедюрина Ю.М. Анализ стоимости болезни лечения пациентов, страдающих депрессивными расстройствами, в условиях здравоохранения Российской Федерации. // *Фармакоэкономика*, Том 4, №1, 2011 г., стр. 24-33.
36. Межведомственный стандарт оказания комплексной помощи (медицинской реабилитации, социально-психологической, психолого-педагогической) несовершеннолетним, пережившим попытку суицида. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.educaltai.ru/upload/iblock/593/standart.doc>(дата обращения: 23.05.2015).
37. Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смулевич А.Б. и др. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общей медицинской практике. Результаты программы КОМПАС. // *Кардиология*. — 2004. — №1. — С. 48—54.
38. О производстве и использовании валового внутреннего продукта (ВВП) за 2011 год. Федеральная служба государственной статистики, 2013 г. <http://www.gks.ru>.
39. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» Приказ Минздрава РФ от 27.05.2002 №163 вместе с ост 91500.14.0001-2002 [Электронный ресурс]. URL: [http://www.healthconomics.ru/index.php?option=com\\_content&view=article&id=300:-q-q&catid=55:2009-05-29-19-56-44&Itemid=104](http://www.healthconomics.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=300:-q-q&catid=55:2009-05-29-19-56-44&Itemid=104). (дата обращения: 23.05.2015).
40. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. №778н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при эректильной дисфункции».
41. Приложение №1 к приказу от 08.04.2015 №279/П «об утверждении Положения об оказании платных медицинских услуг «клинического центра первого МГМУ им. И.М. Сеченова на платные медицинские услуги [Электронный ресурс] URL: <http://www.1msmukliniki.ru/price01.05.2015.xls> (дата обращения: 23.05.2015).
42. Смулевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. — Медицинское информационное агентство. — М.,2003.
43. Стандарт первичной медико-санитарной помощи при депрессиях легкой и средней степени тяжести и смешанном тревожном и депрессивном расстройстве в амбулаторных условиях психоневрологического диспансера (диспансерного отделения, кабинета) [Электронный ресурс] URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_146158/?frame=1](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_146158/?frame=1) (дата обращения: 23.05.2015). (дата обращения: 23.05.2015).
44. Стандарт специализированной медицинской помощи при депрессии (рецидив) в стационарных условиях [Электронный ресурс] URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_146075/?frame=1](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_146075/?frame=1) (дата обращения: 23.05.2015).
45. Тарифы на медицинские услуги Московского городского фонда ОМС, введенные в действие с 01.04.2014 г. [Электронный ресурс] URL: <http://www.mgfoms.ru>. (дата обращения: 23.05.2015).
46. Численность и состав населения в 2014 г. Федеральная служба государственной статистики, 2013 г. [Электронный ресурс]. URL: [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#)(дата обращения: 23.05.2015).