

17. Bowden CL, Fisher JG. Safety and efficacy of long-term diazepam therapy. *South Med J* 1980; 73 (12): 1581–4.
18. Madalena JC. A Brazilian contribution to benzodiazepine psychopharmacology: research on anticonvulsant therapeutics and the dependence problem, in *Benzodiazepines today and Tomorrow* (proceedings of the 1st International Symposium on Benzodiazepines in Rio de Janeiro, September 1979), R.G.Priest et al, Editors. Lancaster: MTP Press Limited, 1980; p. 233–40.
19. Marriott S, Tyrer P. Benzodiazepine dependence. Avoidance and withdrawal. *Drug Saf* 1993; 9 (2): 93–103.
20. Miller NS, Gold MS. Management of withdrawal syndromes and relapse prevention in drug and alcohol dependence. *Am Fam Physician* 1998; 58 (1): 139–46.
21. Murphy SM, Tyrer P. A double-blind comparison of the effects of gradual withdrawal of lorazepam, diazepam and bromazepam in benzodiazepine dependence. *Br J Psychiat* 1991; 158: 511–6.
22. Roy-Byrne PP, Hommer D. Benzodiazepine withdrawal: overview and implications for the treatment of anxiety. *Am J Med* 1988; 84 (6): 1041–52.
23. Tyrer P, Owen R, Dawling S. Gradual withdrawal of diazepam after long-term therapy. *Lancet* 1983; 1 (8339): 1402–6.
24. Lader M. Long-term anxiolytic therapy: the issue of drug withdrawal. *J Clin Psychiat* 1987; 48 (Suppl): 12–6.
25. Lupolover R, Dazzi H, Ward J. Rebound phenomena: results of a 10 years' (1970–1980) literature review. *Int Pharmacopsychiat* 1982; 17 (4): 194–237.
26. Linsen SM, Breteler MHM, Zitman FG. Defining benzodiazepine dependence: the confusion persists. *Eur Psychiat* 1995; 10: 306–11.
27. Авруцкий ГЯ, и др. Биологическая терапия психических заболеваний. Л.: Медицина, 1975.
28. Romach M et al. Clinical aspects of chronic use of alprazolam and lorazepam. *Am J Psychiat* 1995; 152 (8): 1161–7.
29. Woods JH, Katz JL, Winger G. Use and abuse of benzodiazepines. Issues relevant to prescribing. *JAMA* 1988; 260 (23): 3476–80.
30. Lucki I, Rickels K. The behavioral effects of benzodiazepines following long-term use. *Psychopharmacol Bull* 1986; 22 (2): 424–33.
31. Lucki I et al. Behavioral effects of alprazolam in chronic therapeutic users. *NIDA Res Monogr* 1989; 95: 464.
32. Ashton H. Benzodiazepine Withdrawal: Outcome in 50 Patients. *Brit J Addict* 1986; 82: 655–71.
33. Hawley CJ et al. Comparison of long-term benzodiazepine users in three settings. *Br J Psychiat* 1994; 165 (6): 792–6.
34. Higgitt A et al. Group treatment of benzodiazepine dependence. *Br J Addict* 1987; 82 (5): 517–32.
35. Hellerstein DJ et al. A clinical profile of patients affected by state regulation of benzodiazepine prescriptions. *Hosp Community Psychiat* 1994; 45 (4): 362–5.
36. Helman CG. «Tonic», «fuel» and «food»: social and symbolic aspects of the long-term use of psychotropic drugs. *Soc Sci Med [B]* 1981; 15 (4): 521–33.
37. Taylor KM, Lavery R. The effect of chlordiazepoxide, diazepam and nitrazepam on catecholamine metabolism in regions of the rat brain. *Eur J Pharmacol* 1969; 8 (3): 296–301.
38. British National Formulary No 31, B.M.a.a.R.p.s.o.G. Britain, Editor. 1996.
39. Lelliott PT et al. Agoraphobics 5 years after imipramine and exposure. Outcome and predictors. *J Nerv Ment Dis* 1987; 175 (10): 599–605.
40. Пятницкая И.Н. Наркомания. М.: Медицина, 1994.
41. Семке ВЯ. (ред). Актуальные вопросы пограничных и аддиктивных состояний. Томск–Барнаул, 1998.
42. Mant A et al. Insomnia in general practice. Results from NSW General Practice Survey 1991–1992. *Aust Fam Physician* 1996; Suppl. 1: S15–8.
43. Sammers J, Brown B. Benzodiazepine prescribing in psychiatric hospital. *Psychiatric Bull* 1998; 22 (6): 480–3.
44. Garretty DJ et al. Benzodiazepine misuse by drug addicts. *Ann Clin Biochem* 1997; 34 (Pt 1): 68–73.
45. Lee KK et al. Use and abuse of benzodiazepines in Hong Kong 1990–1993 – the impact of regulatory changes. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995; 33 (6): 597–602.
46. Herings RMC. Chronisch gebruik van slaap en kalemings-middelen: RIVM report 319002001. Bilthoven, 1991.
47. Baller MB. Prevalence of medical use of prescription drugs, in NIDA technical review: Evaluation of the impact of prescription drug diversion control systems on medical practice and patient care: possible implications for future research. Bethesda MD: NIDA, June 1991.
48. Paton C, Bambam S, Whitmore J. Benzodiazepines in schizoprenia. Is there a trend towards long-term prescribing? *Psychiat Bull* 2000; 24: 113–5.
49. Rickels K. Antianxiety therapy: potential value of long-term treatment. *J Clin Psychiat* 1987; 48 (Suppl): 7–11.
50. Аведисова А.С. К вопросу о зависимости к бензодиазепинам. Психиатрия и психофармакотер. 1999; 1.
51. AmDrugList, American DrugList. Top 200 drugs of 1995. New York, 1996; p. 18–26.
52. Egan ME et al. High daily doses of benzodiazepines among Quebec seniors: prevalence and correlates. *BMC Geriatrics* 2001; 1 (4).

Лечение Вальдоксаном, венлафаксином, дулоксетином, эсциталопрамом, миртазапином, пароксетином, сертралином, флуоксетином депрессивных расстройств: фармакоэкономический анализ

И.Я.Гурович, Е.Б.Любов, С.А.Чапурин, Ю.Ю.Чурилин
Московский НИИ психиатрии

Время депрессивных расстройств (ДР) в психиатрических службах РФ в 2008 г. превысило 4 млрд рублей с доминированием социальных издержек прежде всего в связи с длительной нетрудоспособностью (И.Я.Гурович и соавт., 2009). При этом доля амбулаторной фармакотерапии – основы долгосрочной терапии ДР как хронического рецидивирующего расстройства, составляющая менее 10% суммарных затрат – указывает на возможности снижения «груза» ДР за счет целенаправленного внедрения антидепрессантов нового поколения с доказанной затратной эффективностью. Анализ результатов проведенных за 20 лет 187 клинических испытаний 12 современных антидепрессантов, включая селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина, показал следующее (Agency for Healthcare Research, 2007): 1) клиническая эффективность доминирующих на рынке препаратов неудовлетворительна – до 40% пациентов не отвечают на терапию в течение 6–12 нед, более половины не достигают ремиссии; 2) современные антидепрессанты на ранних стадиях лечения плохо устраняют нарушения сна, а некоторые препараты усугубляют бес-

сонницу и тревогу за счет раннего неспецифического активизирующего эффекта, что требует применения транквилизаторов и чревато отказом от терапии до начала терапевтического действия антидепрессанта, особенно во внебольничной практике; 3) отмечены непереносимые для ряда пациентов ранние и поздние нежелательные действия (желудочно-кишечные и сексуальные нарушения); 4) у некоторых препаратов выражен синдром отмены.

В результате менее 50% больных ДР систематически лечатся в течение года при выборе антидепрессантов любого класса (Г.Р.Саркисян, 2006), как, впрочем, при любых хронических расстройствах. Низкая приверженность терапии является одним из основных факторов малой эффективности психофармакотерапии в реальной практике (И.Я.Гурович, Е.Б.Любов, 2003), что приводит к хронификации ДР и усугублению их бремени. В этой связи ожидаемо появление новых поколений антидепрессантов с улучшенным соотношением риск/польза терапии и потенциальным ресурсосберегающим эффектом.

Вальдоксан (агомелатин) открывает ряд антидепрессантов нового поколения как первый мелатонинергический антидепрессант. Вальдоксан, согласно результатам ряда

рандомизированных клинических исследований (РКИ) продолжительностью до года с участием суммарно более 5800 человек, может решить часть указанных проблем, так как: 1) его эффективность по меньшей мере сравнима с существующими антидепрессантами, в том числе у тяжелых больных; 2) препарат хорошо устраняет тревожные расстройства, часто сопровождающие ДР в повседневной практике (Г.Р.Саркисян, 2006); 3) быстро устраняет нарушения сна (одно из первых проявлений субъективного улучшения пациентов), не влияя на дневную активность пациентов; 4) мал риск расстройств пищеварения, сердечно-сосудистой системы (важно для психогеронтологического контингента), не приводит к увеличению массы тела, не вызывает сексуальных нарушений (актуально для молодых пациентов); 5) нет синдрома отмены. Противорецидивное действие Вальдоксана как мерило его долговременной эффективности, возможность достижения стойкой ремиссии доказаны в ряде РКИ (данные фирмы-производителя).

Появление на фармацевтическом рынке инновацион-

ных психотропных препаратов усложняет выбор организаторов психиатрических служб и клиницистов. Если врач выбирает между эффективностью и безопасностью доступных альтернатив для данного пациента, то организатор здравоохранения учитывает экономические последствия применения более дорогих лекарств. Процесс принятия подобных решений осложнен отсутствием доказательных данных о затратной эффективности препаратов нового поколения в реальной психиатрической практике.

Апробированным путем прогностической фармакоэкономической оценки при внедрении нового препарата в практику служит математическое моделирование, основанное на информации о кратковременных результатах терапии в рамках РКИ с учетом особенностей контингента пациентов в повседневной практике (И.Я.Гурович, Е.Б.Любов, 2003).

Описание модели исследования. Проведен фармакоэкономический прогноз длительной (5-летней) «стоимость/полезность» терапии больных ДР Вальдоксаном

Таблица 1. Частота ремиссии, рецидивов (обострений) и нарушений сна на фоне терапии

Препарат	Частота ремиссии в месяц, %	Частота рецидивов (обострений), %			Частота нарушений сна на фоне терапии за цикл, %
		до 90 сут	91–180 сут	181–270 сут	
Вальдоксан (агомелатин)	28,90	18,91	9,69	8,27	8,60
Венлафаксин	28,00	18,91	9,69	8,27	16,10
Дулоксетин	25,00	20,24	10,37	8,85	18,10
Эсциталопрам	22,40	20,16	10,33	8,81	11,50
Флуоксетин	26,10	18,91	9,69	8,27	10,00
Миртазапин	28,90	19,48	9,98	8,52	8,60
Пароксетин	24,20	18,91	9,69	8,27	8,60
Сертралин	28,90	24,03	12,31	10,51	9,60

Таблица 2. Снижение значений «полезности» на фоне нежелательных эффектов терапии, средние дозы различных антидепрессантов

Препарат	Снижение полезности по причине побочных эффектов (кроме нарушений сна)	Средняя доза, мг/сут
Вальдоксан (агомелатин)	0,026	28,48
Венлафаксин	0,041	82,65
Дулоксетин	0,031	70
Эсциталопрам	0,038	14
Флуоксетин	0,034	20
Миртазапин	0,026	32,5
Пароксетин	0,036	29
Сертралин	0,044	87,5

Таблица 3. Применяемые антидепрессанты, их дозы и стоимость

Препарат	МНН	Цена, руб./мг	Суточная доза				
			терапия		стандартная терапия		
			доза, мг	стоимость, руб.	доза, мг	доля получающих лекарства, %	стоимость, руб.
Агомелатин (Вальдоксан)	Agomelatine	1,98	28,475	56,49	91,8	48,23	1,428
Амитриптилин	Amitriptyline	0,03					
Тианептин (Коаксил)	Tianeptine	1,15					
Пароксетин (паксил, рексетин)	Paroxetine	1,91	29,00	55,28			
Сертралин (асентра, золофт)	Sertraline	0,58	87,50	51,11			
Флувоксамин (феварин)	Fluvoxamine	0,38			92,5	5,37	2,904
Кломипрамин (анафранил)	Clomipramine	0,47			138,5	5,52	2,893
Пирлиндол (пипразидол)	Pirlindole	0,11			107,4	5,23	2,638
Имипрамин (мелипрамин)	Imipramine	0,13			137,5	2,83	0,424
Эсциталопрам (ципралекс)	Escitalopram	6,00	14,00	83,93	120,3	5,23	0,822
Венлафаксин (велаксин)	Venlafaxine	0,39	82,65	32,41	16,3	4,95	4,833
Флуоксетин (прозак)	Fluoxetine	0,43	20,00	8,58	134,2	5,37	2,828
Мапротилин (людиомил)	Maprotiline	0,58			26,4	3,54	0,401
Пипофезин (азафен)	Pipofezine	0,13			123,1	2,97	2,136
Милнаципран (иксел)	Milnacipran	0,79			97,7	1,56	0,194
Миансерин (леривон)	Mianserin	1,44			86,3	2,83	1,919
Дулоксетин (симбалта)	Duloxetine	1,18	70,00	82,38			
Циталопрам	Citalopram	2,08					
Миртазапин (ремерон)	Mirtazapine	2,32	32,50	75,47			
Тразодон (триптико)	Trazodone	0,14					
Всего...							23,42

(агомелатином) в сравнении с венлафаксином, дулоксетином, флуоксетином, миртазапином, сертралином, эсциталопрамом и пароксетином. Динамика состояния пациента в модели описана двадцатью трехмесячными (91,25 дня) циклами, на которые разбит временной горизонт исследования.

Основные состояния модели. Предполагается, что во время первого цикла все пациенты пребывают в состоянии рецидива (обострения) и лечатся одним из препаратов сравнения (состояние «Терапия»). При эффективности терапии пациенты получают тот же препарат до конца цикла и затем в течение 5 лет как поддерживающую терапию (состояние «Ремиссия»). По истечении 5 лет пациентам в ремиссии терапию отменяют (состояние «Здоровье») согласно клиническим рекомендациям (В.Н.Краснов, 2009). Если пациенты во время первого цикла не ответили на терапию исследуемым препаратом, то они переходили на типовую (рутинную) терапию (состояние «Типовая терапия»), которая отражает повседневную практику ведения больных ДР. В этом состоянии они пребывают до окончания времени моделирования. В случае обострения на фоне терапии (состояния «Терапия», «Ремиссия») или в состоянии «Здоровье» пациенты возвращаются в состояние «Терапия».

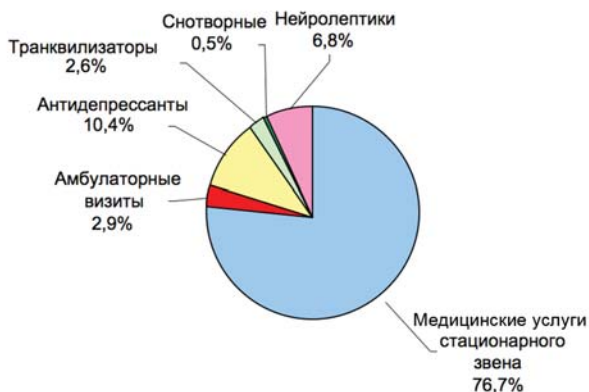
Вероятности переходов, значения полезности состояний, дозы лекарственных средств соответствуют фармакоэкономической (cost-utility) оценке терапии Вальдоксаном (агомелатином), венлафаксином, дулоксетином, флуоксетином, десвенлафаксином, миртазапином, сертралином, эсциталопрамом и пароксетином ДР. Значения стоимости и полезности результатов терапии получены на основании марковского моделирования. Модель включила шесть состояний: здоровье, рецидив (обострение) ДР на фоне терапии, ремиссия на фоне терапии, рецидив (обострение) без терапии, ремиссия без терапии, смерть. Значения вероятностных переходов модели (частоты ремиссии, рецидивов или обострений), частота неблагоприятных явлений, значения полезности состояний, снижения значения полезности вследствие побочных эффектов получены по данным сравнительного исследования терапии Вальдоксаном (агомелатином) и венлафаксином ДР, метаанализа 64 РКИ сравниваемых антидепрессантов (табл. 1, 2).

Частота депрессивных эпизодов после достижения со-

Таблица 4. Стоимость психиатрических услуг

Услуга	Базовая стоимость, руб.
Койко-день в ПБ	1590,92
День лечения в ДС	536,22
Амбулаторный визит	310,41

Рис. 1. Структура медицинских затрат у получающих типовую терапию больных ДР.



Вальдоксан®

Агомелатин

Первый мелатонинергический антидепрессант

**Нормализация циркадианных ритмов
в основе уникального
быстрого, мощного, стойкого
эффекта на всех этапах терапии**

**Инновационный подход
к лечению депрессии**

У 8 из 10
пациентов
стойкая ремиссия
без рецидива⁴

12 неделя 24 неделя

У 3 из 4
пациентов
ремиссия³

3 из 4 пациентов
респондery²

Улучшение
качества сна,
самочувствия
и работоспособности
в дневное время¹



Регистрационный номер:
ЛСР-000540/08 от 11.02.2008 г.

Улучшает процесс засыпания и качество сна с первой недели лечения, не вызывая при этом дневной заторможенности. Не вызывает синдрома отмены, половых дисфункций, а также не влияет на массу тела, сердечно-сосудистую систему. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к агомелатину и/или любому из вспомогательных веществ препарата; тяжелая печеночная недостаточность; сопутствующая терапия сильными ингибиторами CYP1A2 (флувоксамин, ципрофлоксацин). **Дозировка:** Внутрь. Рекомендуемая суточная доза 25 мг (1 таблетка), однократно вечером. При необходимости через 2 недели терапии доза может быть увеличена до 50 мг (2 таблетки), однократно вечером. **Взаимодействие с другими веществами:** Как и при лечении другими антидепрессантами не рекомендуется сочетать прием препарата Вальдоксан с алкоголем. **Побочные эффекты:** Головная боль, головокружение, сонливость, тошнота, диарея, запор, боль в верхней части живота, усталость, слабость, тревога, увеличение уровня трансаминаз в сыворотке. **Меры предосторожности:** Не рекомендуется применение у детей и подростков до 18 лет, беременных женщин и во время грудного вскармливания. Следует с осторожностью применять у больных с маниакальными или гипоманиакальными эпизодами в анамнезе; при появлении симптомов мании рекомендуется отмена агомелатина. Препарат может оказывать влияние на способность управлять автомобилем или другими механизмами. Рекомендуется контролировать функцию печени в начале терапии, через 6, 12 и 24 недели после начала терапии, а также в другое время в соответствии с клинической ситуацией. Не рекомендуется применение препарата у больных с непереносимостью лактозы и нарушением всасывания глюкозы-галактозы.

1. Lemoine et al. Efficacy of Valdoxan on symptoms relief at week 1 in a comparative study versus venlafaxine (n=332). J Clin Psychiatry, 2007, 2. Lemoine et al. Efficacy of Valdoxan on remission at week 6 in a comparative study versus venlafaxine (n=328). J Clin Psychiatry, 2007, 3. Kennedy et al. Efficacy of Valdoxan on remission at week 12 in a comparative study versus venlafaxine (n=276). J Clin Psychopharmacol, 2008, 4. Goodwin et al. Efficacy of Valdoxan on relapse prevention at week 24 in a placebo-controlled study versus venlafaxine (n=339). Eur Neuropsychopharmacol, 2007.

Представительство АО «Лаборатории Сервье» (Франция). 115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3, тел. (495) 937-07-00, факс (495) 937-07-01.



1-2 таблетки всегда вечером

www.valdoxan.com

стояния «Здоровье» оценена в 20% в год. Значения функции полезности различались для различных состояний: «Здоровье» – 0,86; «Ремиссия» – 0,81; «Депрессивный эпизод» – 0,57. Оценка значения полезности состояния «Типовая терапия» рассчитана как взвешенная по трем указанным состояниям в соответствии со средней длительностью рецидивов (обострений) и терапии пациентов, по данным стоимостного анализа ДР в РФ (И.Я.Гурович и соавт., 2009), и составила 0,74. Снижение значения функции полезности при нарушениях сна принято равным 0,081. Средние суточные дозы для состояний «Терапия» и «Ремиссия», представленные в табл. 2, отражают результаты метаанализа (ECONOMIC EVALUATION, 2009).

Медицинские услуги. Оценка объема медицинских услуг проведена по данным стоимостного анализа ДР (И.Я.Гурович и соавт., 2009). Считалось, что рецидив (обострение) ДР (состояние «Терапия») купирован амбулаторно у половины пациентов, при этом потребовалось 5 дополнительных амбулаторных визитов. В 25% случаев пациентов госпитализировали в психиатрические больницы (ПБ) на 38 дней, в 25% случаев лечили в дневном стационаре (ДС) 32 дня. При госпитализации пациенты требовали 2 дополнительных амбулаторных визита. В состоянии «Ремиссия» пациенты совершали 3 амбулаторных визита за цикл, в состоянии «Здоровье» – 1 визит. Предположено, что стоимость терапии у пациентов, не ответивших на терапию сравниваемыми антидепрессантами, соответствует издержкам купирования рецидива (обострения) ДР (45,15 руб. в сутки).

Цены на лекарственные препараты и тарифы на медицинские услуги. Цены на лекарства учитывали, исходя из объемов продаж в первом квартале 2009 г. в РФ, по данным статистических справочников «Розничный аудит

готовых лекарственных средств в РФ», «Анализ больничных закупок готовых лекарственных средств в РФ». Для каждого международного непатентованного названия (МНН) рассчитана средняя стоимость 1 мг активного вещества, равная отношению валовых продаж по всем торговым названиям и формам в рублях, к объему проданных лекарств в миллиграммах. В табл. 3 представлены цена 1 мг активного вещества, средние дозы и их стоимость для антидепрессантов, используемых в состояниях «Терапия» и «Типовая терапия».

Средняя суточная стоимость лекарственных средств других фармакологических групп в расчете на пациента: транквилизаторы – 5,55 руб., снотворные – 1,22 руб., антипсихотики – 14,96 руб.

Стоимость психиатрических услуг рассчитана на основании утвержденных Правительством РФ тарифов (в ред. Постановления Правительства РФ от 05.12.2008 №913 «О программе государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2009 год») с учетом методических рекомендаций (в ред. Письма ФФОМС от 24.08.2005 №4085/40-3/И «О формировании и экономическом обосновании территориальной программы государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2006 год»). При расчете стоимости услуг базовые тарифы умножены на средневзвешенный региональный коэффициент 1,144 и коэффициенты по профилю заболевания («Психиатрия») для каждого типа оказываемых услуг (табл. 4).

Дисконтирование стоимости лекарств и медицинских услуг. В расчетах использован коэффициент дисконтирования 11,95% (Министерство финансов РФ, облигации федерального займа с постоянным купонным

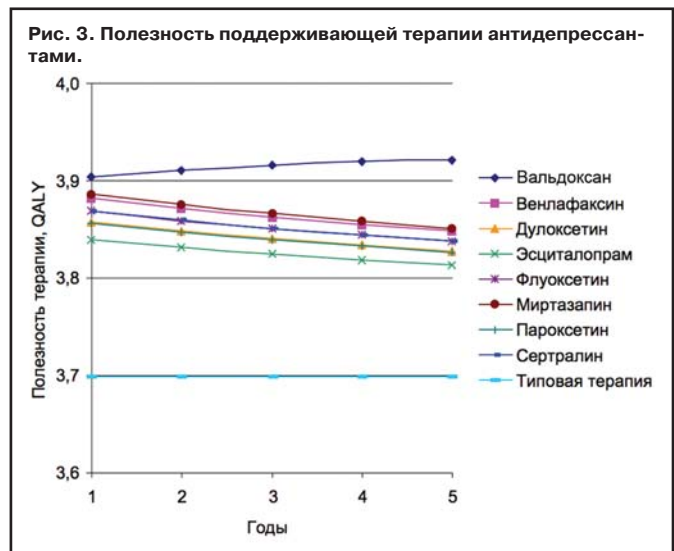
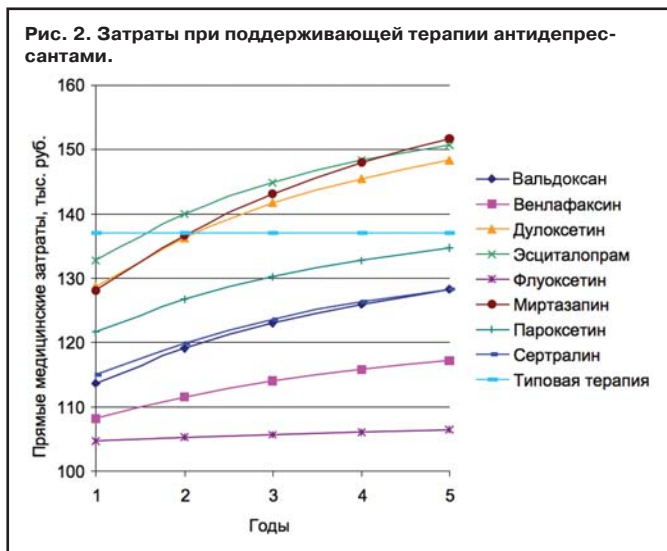


Таблица 5. Структура медицинских затрат

Антидепрессант	Стоимость					
	фармакотерапия		психиатрические услуги		антидепрессанты 1-й линии	
	руб.	%	руб.	%	руб.	%
Валдоксан (агомелатин)	48 906	38,14	79 307	61,86	34 497	26,91
Венлафаксин	34 422	29,38	82 725	70,62	19 244	16,43
Дулоксетин	59 819	40,34	88 475	59,66	43 544	29,36
Эсциталопрам	57 721	38,30	92 987	61,70	40 136	26,63
Флуоксетин	20 502	19,25	85 999	80,75	9002	8,45
Миртазапин	64 714	42,66	86 984	57,34	48 893	32,23
Пароксетин	45 298	33,66	89 293	66,34	28 789	21,39
Сертралин	44 605	34,79	83 604	65,21	29 517	23,02
Типовая терапия	27 166	19,83	109 833	80,17	-	-

доходом, документарные именные, выпуск 26202-ПД. Дата начала размещения: 29.04.2009. Дата погашения: 23.07.2014).

Состояние «Типовая терапия» отражает повседневную практику ведения больных ДР в РФ. Оценка потребления лекарств и объема медицинских услуг проведена по анализу бремени ДР в РФ и его консервативному сценарию фармакотерапии больного-инвалида, относящегося к системе ДЛО/ОНЛС). В ценах 2009 г. в расчете на 1 пациента медицинские затраты составили 28 643 руб., из которых на больничную помощь пришлось 21 981 руб. (76,7%), амбулаторную помощь – 818 руб. (2,9%), терапию антидепрессантами – 2974 руб. (10,4%), транквилизаторами – 754 руб. (2,6%), снотворными – 155 руб. (0,5%), нейролептиками – 1960 руб. (6,8%) (**рис. 1**).

В среднем считали, что в расчете на 1 пациента 71,2 (19,5%) дня в году приходится на состояние обострения, 127 дней – на терапию антидепрессантами. Также предполагали, что 16,83% пациентов испытывают нарушение сна, а снижение полезности вследствие побочных эффектов было сопоставимо с таковым для терапии сертралином – 0,044. Средневзвешенная оценка значения полезности состояния «Типовая терапия» с учетом всех этих факторов – 0,74.

Расчет коэффициентов «стоимость/полезность» проведен двумя способами – абсолютным и инкрементальным. Абсолютное значение коэффициента соответствовало отношению медицинских затрат при терапии дан-

ным препаратом к полезности, получаемой пациентами. Инкрементальное значение – отношение разностей медицинских затрат при выборе исследуемого антидепрессанта и типовой терапии к разности полезностей этих состояний.

Основные допущения и ограничения модели. В основной модели заложен ряд допущений. Пациентов, неэффективно леченных исследуемым антидепрессантом, переводили на типовую терапию ДР. В качестве второй линии терапии предлагали некую «взвешенную» терапию, а не терапию определенным антидепрессантом. Пациенты, испытывающие рецидив после успешной терапии исследуемым антидепрессантом, получали терапию тем же препаратом, при этом параметры эффективности (частота и скорость наступления ремиссии) оставались неизменными. В модель не включена смертность больных с ДР в связи с естественными причинами и суицидами. Для ряда антидепрессантов вследствие отсутствия доказательных данных параметры модели принимали равными таковым при терапии агомелатином: частота обострения (рецидива) на фоне терапии – пароксетин; частота ремиссии – мirtазапин, сертралин; частота расстройств сна – пароксетин, мirtазапин. Так как агомелатин по ряду параметров показывал лучшие результаты, подход несколько смещал результаты моделирования для препаратов сравнения в лучшую сторону. Оценка полезности состояний и снижения значения полезности получена из за-

Рис. 4. Дни, свободные от болезни, при поддерживающей терапии антидепрессантами.

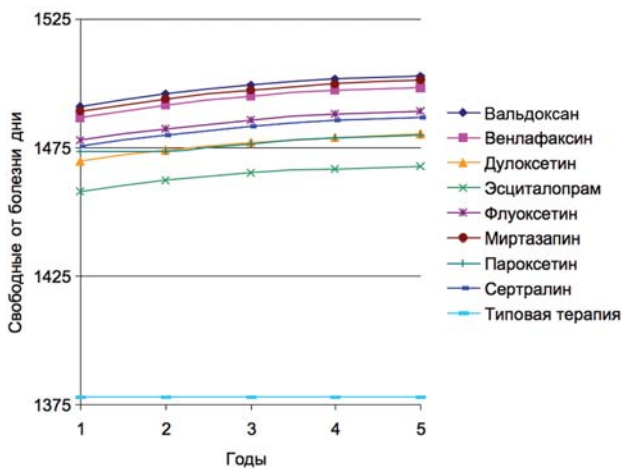


Рис. 6. Отношение приращения стоимости к приращению полезности относительно типовой терапии при поддерживающей терапии антидепрессантами.

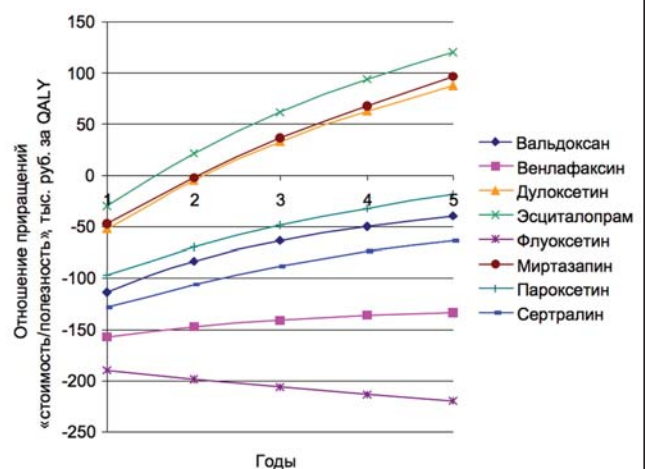


Рис. 5. Отношение «стоимость/полезность» при поддерживающей терапии антидепрессантами.

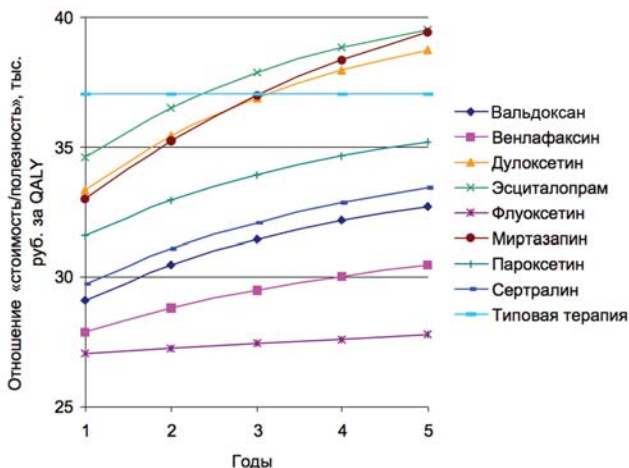
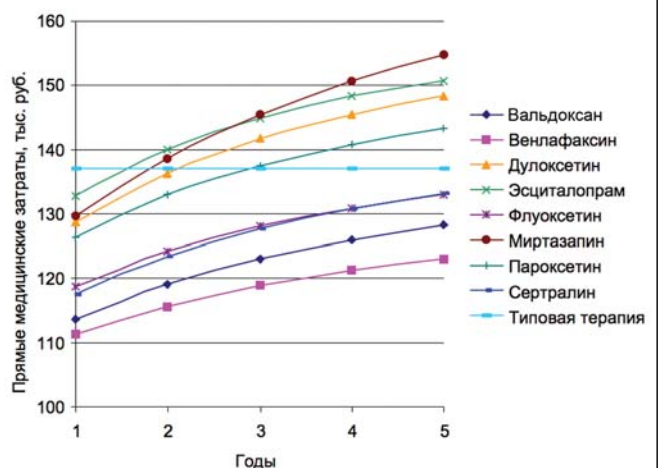


Рис. 7. Затраты при поддерживающей терапии оригинальными антидепрессантами.



рубежных источников, что связано с отсутствием данных в РФ. Стоимость фармакотерапии определена по средне-взвешенной цене лекарства на фармацевтическом рынке РФ, хотя она различается в различных сегментах рынка: аптечные продажи, госпитальные продажи ДЛЮ/ОНЛС, в результате цена на лекарства увеличена. Поэтому если антидепрессант показывает большую затратную эффективность, то эта тенденция сохранится и усилится, если цена на него будет ниже средневзвешенной. Не учтены затраты на купирование нежелательных эффектов (за исключением нарушений сна и усиления тревоги) и синдрома отмены, амбулаторные диагностические исследования. В работе не учтены возможные изменения курсов валют и инфляционные процессы.

Основные результаты

ДР – парадигмальное хроническое психическое расстройство с высоким риском рецидивов и обострений: 90% больных переносят не менее трех приступов в жизни; глубокая ремиссия достигается менее чем в 40% случаев, после прекращения терапии у половины больных возникает рецидив в ближайший год (American Psychiatric Association, 2000). Поэтому стандарты качества лечения определяют длительное или пожизненное поддерживающее лечение полными дозами антидепрессанта (В.Н.Краснов, 2009; American Psychiatric Association, 2000). Изучено

влияние длительности поддерживающей терапии на медицинские затраты, полезность, отношение «стоимость/полезность» и число дней, свободных от болезни. Рассмотрены пять вариантов длительности терапии антидепрессантами (1–5 лет). Предполагается, что риск рецидивов ДР на фоне терапии – 20% в год, после прекращения медикаментозной терапии – 30% в год, 20% пациентов в год самостоятельно прерывают лечение. С ростом длительности поддерживающей терапии увеличены медицинские затраты и полезность терапии. В зависимости от длительности поддерживающей терапии (1–5 лет) наименьшие медицинские затраты были при терапии флуоксетином 104,6–106,1 тыс. руб. и венлафаксином 108,2–115,7 тыс. руб. Стоимость терапии Вальдоксаном (агомелатином) 113,6–128,2 тыс. руб. или сертралином 114,9–128,2 тыс. руб. дороже на 5–20%. Терапия остальными антидепрессантами существенно дороже. Уже после 2-летней терапии дулоксетином, эсциталопрамом, миртазапином медицинские затраты сопоставимы с таковыми для типовой терапии (рис. 2). Наибольшие значения полезности у терапии агомелатином – 3,904–3,921 QALY. Значения полезности терапии флуоксетином составляют 3,869–3,837 QALY, венлафаксином – 3,882–3,847 QALY, сертралином – 3,869–3,837 QALY. Для остальных антидепрессантов значения полезности сходны с венлафаксином (рис. 3). Ожидаемое число дней, свободных от болезни, в течение 5 лет было наибольшим при терапии Вальдоксаном (агомелатином) – 1490,9–1502,7, для остальных антидепрессантов – 1457,8–1498,2 (рис. 4). Отношение «стоимость/полезность» наименьшее для терапии в 1 год, с ростом длительности терапии первое увеличивалось. Значения отношения «стоимость/полезность» при терапии флуоксетином или венлафаксином составили 27,05–30,45 тыс. руб. QALY, агомелатином – 29,11–32,7 тыс. руб. QALY, сертралином – 29,7–33,4 тыс. руб. QALY, для терапии остальными антидепрессантами – 34,6–39,5 тыс. руб. QALY (рис. 5). Значения инкрементального коэффициента (отношения приращений) «стоимость/полезность» в диапазоне от -220,5 до 119,6 тыс. руб. QALY. Терапия пароксетином, агомелатином, сертралином, венлафаксином, флуоксетином дешевле и обладает большей полезностью, чем типовая терапия вне зависимости от ее длительности (рис. 6).

Рис. 8. Отношение «стоимость/полезность» при поддерживающей терапии оригинальными антидепрессантами.

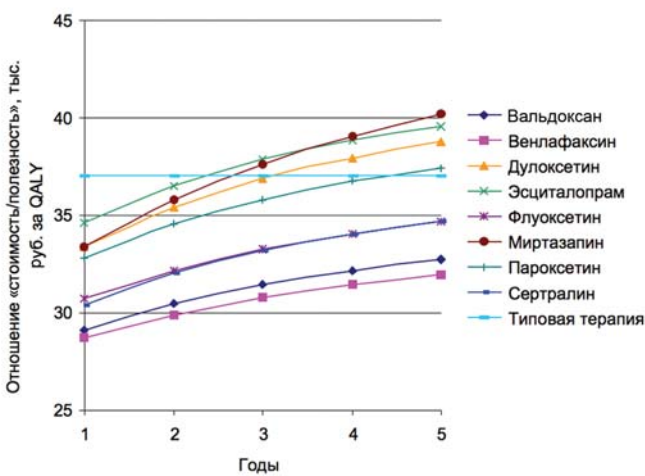
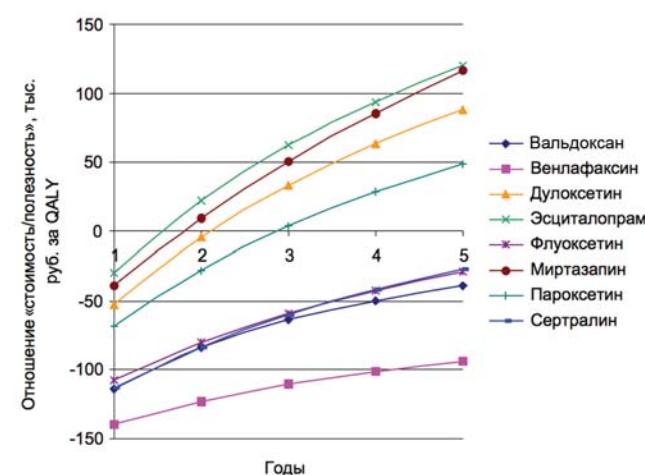


Рис. 9. Отношение приращения стоимости к приращению полезности относительно типовой терапии при поддерживающей терапии оригинальными антидепрессантами.



Структура медицинских затрат

Затраты на лекарственную терапию для исследуемых схем терапии (табл. 5) в расчете на пациента составили 20,5–64,7 тыс. руб. или 19,2–42,7% прямых медицинских затрат, на медицинские услуги – 79,3–92,9 тыс. руб. (57,3–80,7%). Для схемы типовой терапии затраты на лекарства составили 27,2 тыс. руб. (19,8%), психиатрические услуги – 109,8 тыс. руб. (80,2%), т.е. значительно превышали таковые для всех схем сравнения. Затраты на фармакотерапию исследуемыми препаратами существенно различались. Так, для флуоксетина они составили 9 тыс. руб., или 8,5% медицинских затрат, для венлафаксина – 19,2 (66,4%) тыс. руб., агомелатина – 34,5 (26,9%) тыс. руб., стоимость терапии остальными препаратами – 28,7–43,5 тыс. руб. При выборе Вальдоксана (агомелатина) стоимость психиатрических услуг наименьшая – 79,3 тыс. руб., для венлафаксина – 82,7 тыс. руб., флуоксетина – 85,9 тыс. руб.

Анализ чувствительности проведен по двум параметрам: стоимость психиатрических услуг и частота рецидивов (обострений). Результаты моделирования для большинства схем терапии устойчивы в интервале индекса 0,75–1,75. Медицинские затраты и полезность терапии для сравниваемых схем устойчива в зависимости от частоты рецидивов (обострений) ДР 10–30% в год.

Результаты моделирования длительной поддерживающей терапии оригинальными антидепрессантами

Изучено влияние стоимости оригинальных препаратов Вальдоксана, Золофта, Паксила, Ремерона, Симбалты, Ципралекса, Прозака и генерика венлафаксина – Велаксина на медицинские затраты и отношение «стоимость/полезность» для различной длительности терапии (рис. 7). Затраты на терапию Вальдоксаном (113,6–128,2 тыс. руб.) несколько больше, чем на Велаксин (111,3–122,9 тыс. руб.), но меньше, чем на лечение прочими антидепрессантами (117,6–154,7 тыс. руб.). Отношение «стоимость/полезность» минимальна при длительности терапии в 1 год, с ростом длительности терапии оно увеличивалось. Значения отношения «стоимость/полезность» при терапии венлафаксином составили 28,68–31,96; Вальдоксаном – 29,11–32,7; Золофтом – 30,39–34,71; Паксилом – 32,76–37,42 тыс. руб. на QALY; остальными исследуемыми лекарственными средствами – 33,34–40,16 тыс. руб. QALY (рис. 8). Значения инкрементального коэффициента (отношения приращений по сравнению с типовой терапией) «стоимость/полезность» среди оригинальных антидепрессантов было наименьшим для Вальдоксана (-113,9 до 39,59 тыс. руб. QALY), для остальных оригинальных антидепрессантов – от -29,77 до 119,57 тыс. руб. QALY, для наиболее часто используемого генерика венлафаксина – Велаксина -140,14–94,45 тыс. руб. QALY (рис. 9). В сравнении с оригинальными антидепрессантами терапия Вальдоксаном экономичнее и обладает большей полезностью при длительном лечении.

Заключение

В фармакоэкономическом моделировании «затраты/полезность» показано, что инновационный антидепрессант Вальдоксан является антидепрессантом первой линии при поддерживающей терапии больных ДР в ряду оригинальных антидепрессантов (Симбалта, Ципралекс, Прозак, Ремерон, Паксил, Золофт). Медицинские затраты при выборе Вальдоксана меньше по сравнению с дулоксетином, эсциталопрамом, миртазапином, пароксетином, сертралином при больших значениях полезности. Несмотря на существенно большие затраты на обеспечение фармакотерапии, Вальдоксан по сравнению с флуоксетином и венлафаксином обладает лучшей переносимостью (основа преимущества клинической эффективности препарата), особенно при длительном лечении, при этом сопоставимы суммарные медицинские затраты, меньше нагрузка на больничное звено, лучше показатели полезности.

Литература

1. Гурович И.Я., Любов Е.Б. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика в психиатрии. М: Медпрактика, 2003.
2. Гурович И.Я., Любов Е.Б., Чапурич С.А. и др. Стоимостной анализ депрессивных расстройств в отечественных психиатрических службах. (В печати.)
3. Саркисян Г.Р. Антидепрессанты в комплексной фармакотерапии аффективных расстройств и депрессии при шизофрении: фармакоэпидемиологический и фармакоэкономический аспекты. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М, 2006.
4. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Comparative effectiveness of second-generation antidepressants in the pharmacologic treatment of adult depression. Comparative Effectiveness Rev 2007; 7: 1–450.
5. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder: Revision. Am J Psychiat 2000; 157 (Suppl. 4): 1–78.
6. Economic Evaluation of Agomelatine for major depressive Disorder in Sweden. ISPOR 14th Annual International Meeting, Orlando, FL, USA, 2009. PMH22.

Опыт применения препарата Риспаксол® (рисперидон) в психиатрической практике

В.Н.Козырев, Е.В.Зеленина, О.И.Лебедева
Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А.Алексеева

В последние годы интенсивно применяется группа атипичных антипсихотиков и среди них препарат Рисперидон, являющийся производным бензизоксазола, действие которого определяется сбалансированным центральным серотонин-дофаминовым антагонизмом. Такой механизм действия обеспечивает редукцию как позитивной симптоматики (за счет блокады D₂-типа дофаминовых рецепторов), так и негативных и когнитивных нарушений при шизофрении (за счет блокады серотониновых рецепторов 5-HT_{2A}). Рисперидон подвергается метаболизму с участием P-450 IID6 цитохрома с образованием 9-гидрокси-рисперидона, который обладает аналогичным фармакологическим действием. Рисперидон и 9-гидрокси-рисперидон представляют собой эффективную антипсихотическую фракцию. При приеме внутрь Рисперидон выводится с периодом полувыведения около 3 ч. Установлено, что период полувыведения 9-гидрокси-рисперидона и активной антипсихотической фракции составляет 24 ч. У большинства пациентов равновесная концентрация Рисперидона достигается через 1 день после начала лечения. Равновесное состояние 9-гидрокси-рисперидона в большинстве случаев достигается через 3–4 дня после начала лечения.

По данным литературы, Рисперидон обладает хорошей переносимостью и эффективностью в отношении широкого круга психопатологических состояний. В многочисленных исследованиях показана эффективность Риспе-

ридола при лечении шизофрении, шизоаффективных и аффективных расстройств (С.Н.Мосолов, В.В.Калинин, А.В.Еремич и соавт., 2000; Н.А.Ильина, 2001; J.Csernansky и соавт., 1999; R.Conley, R.Mahmoud, 2001; J.Csernansky и соавт., 2002; J.Davis, N.Chen и соавт., 2002). Результаты клинических исследований показали, что Рисперидон является атипичным антипсихотиком первой линии, статистически значимо превосходящим галоперидол при купировании позитивных симптомов как во время острых эпизо-

Рис. 1. Сравнительные данные биоэквивалентности препаратов Риспаксол® и оригинального рисперидона.

