

ОЦЕНКА КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ШИЗОФРЕНИИ АТИПИЧНЫМИ АНТИПСИХОТИКАМИ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ В ИНЪЕКЦИОННОЙ ФОРМЕ С УЧЕТОМ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ К ТЕРАПИИ

В. В. Омеляновский, М. В. Авксентьева, О. И. Ивахненко, П. М. Хайлов, Ф. М. Цфасман, Н. А. Зорин

НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

Длительная медикаментозная терапия с целью уменьшения выраженности психотической симптоматики, достижения ремиссии, предотвращения рецидивов вот уже более 60 лет является основным методом лечения шизофрении. С момента внедрения в практику хлорпромазина, совершившего прорыв в психиатрии, ассортимент препаратов для лечения шизофрении существенно расширился, при этом в последнее время все чаще применяются атипичные антипсихотики (АА). Несмотря на то, что преимущества АА перед антипсихотическими препаратами первого поколения остаются предметом обсуждения [1, 2], по мнению многих специалистов, это перспективное направление в лечении, поскольку данный класс лекарственных препаратов обладает достаточно выраженным антипсихотическим действием при отсутствии дозозависимых экстрапирамидных и нейроэндокринных побочных эффектов [1, 2].

Однако до сих пор одним из главных барьеров на пути достижения терапевтического эффекта лечения шизофрении является неудовлетворительная приверженность пациентов к терапии. Нарушение режима приема препаратов повышает риск развития негативных исходов заболевания, включая рецидивы, повторные госпитализации, суициды и, соответственно, увеличивает социально-экономическое бремя заболевания. Отсутствие приверженности может выражаться как в полном отказе от лечения, так и в частичном несоблюдении предписанного врачом режима терапии (нерегулярный прием препаратов, изменение дозировки, кратности и длительности приема). Около 35% пациентов испытывают такого рода проблемы уже в первые недели терапии, и только 25% пациентов соблюдают предписанный режим в течение 2 лет [5–7, 13, 23, 24, 26]. Нарушения приверженности к лечению у психически больных, с одной стороны, связаны с особенностями самого заболевания, такими как: неадекватное восприятие окружающего мира (мания, депрессия), искаженные представления больного о своем заболевании, пессимизм в отношении пер-

спектив лечения, потребность в сопротивлении любым формам давления, нарушения памяти и т.п. С другой стороны, некомфортный для больного режим терапии (необходимость длительного и частого приема препаратов, неудобные формы применения и пр.) также способствует нарушению рекомендаций врача и отказу от лечения [24]. Именно поэтому одним из направлений совершенствования медикаментозного лечения шизофрении является поиск более удобных вариантов приема лекарств. Создание пролонгированных форм медикаментов, которые нужно реже принимать или вводить парентерально, считается положительным фактором для увеличения приверженности пациентов к терапии, а, следовательно, для результата лечения [5, 6].

Целью настоящего исследования явился сравнительный клинико-экономический анализ двух АА пролонгированного действия в инъекционной форме – палиперидона пальмитата (торговое название (ТН) Ксеплион) и рисперидона (ТН Рисполепт Конста).

В качестве рабочей в исследовании принята гипотеза, в которой были сформулированы следующие предположения:

- АА пролонгированного действия в инъекционной форме – палиперидона пальмитат и рисперидон – не отличаются по профилям эффективности и безопасности;
- при использовании палиперидона пальмитата уровень приверженности пациентов к терапии выше за счет меньшей частоты введения препарата (12 инъекций в год по сравнению с 26 инъекциями в год при использовании рисперидона);
- лечение шизофрении с использованием палиперидона пальмитата является более целесообразным с экономической точки зрения в сравнении с применением препарата рисперидон, так как требует меньших общих затрат на оказание медицинской помощи за счет меньшей частоты введения, ожидаемой большей приверженности пациентов к терапии и, соответственно, большего числа предотвращенных рецидивов, требующих госпитализации.

Для реализации основной цели исследования в план работы были включены следующие задачи:

- анализ доказательств клинической эффективности и безопасности фармакотерапии шизофрении с использованием АА пролонгированного действия в инъекционной форме;

- разработка математической модели для оценки клинико-экономической эффективности терапии с использованием пролонгированных форм АА в инъекционной форме на основании анализа результатов клинических и клинико-экономических исследований;

- расчет расходов на оказание медицинской помощи пациентам с шизофренией;

- клинико-экономическая оценка эффективности лечения шизофрении с использованием альтернативных АА пролонгированного действия в инъекционной форме.

Методика исследования

Обоснование выбора лекарственного препарата сравнения. В настоящем исследовании палиперидона пальмитат сравнивали с рисперидоном пролонгированного действия в инъекционной форме, так как на данный момент на российском фармацевтическом рынке зарегистрированы только эти два инъекционных АА пролонгированного действия. Рисперидон пролонгированного действия в инъекционной форме включен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, что также делает его обоснованной альтернативой для сравнения.

Обоснование выбора критериев оценки эффективности, лежащих в основе клинико-

экономического (фармакоэкономического) исследования и вида клинико-экономического (фармакоэкономического) анализа; оценка доказательств клинической эффективности и безопасности препаратов. Для подтверждения выдвинутой рабочей гипотезы, разработки дизайна и структуры модели методикой исследования предусматривалось проведение сравнительного анализа доказательств клинической эффективности и безопасности фармакотерапии шизофрении с использованием АА пролонгированного действия в инъекционной форме.

Для оценки клинической эффективности и безопасности препаратов был проведен обзор соответствующих клинических исследований, найденных в библиографической базе данных Medline¹ и регистре контролируемых испытаний и систематических обзоров Кокрановской библиотеки². В окончательный анализ были включены 6 работ [12, 14–16, 21, 22]. Определение методологического качества рандомизированных клинических испытаний (РКИ) было основано на оценке риска систематических и случайных ошибок по критериям, адаптированным из руководства для систематических обзоров Кокрановского сотрудничества [25]. В табл. 1 представлена краткая характеристика работ, использованных в обзоре. На основании результатов проведенного анализа были сделаны выводы об одинаковой клинической эффективности и безопасности препаратов рисперидон и палиперидона пальмитат, подтверждающие рабочую гипотезу исследования. Данный вывод позволил ис-

¹ Электронный доступ - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

² Электронный доступ - <http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html>

Таблица 1

Клинические исследования, включенные в анализ эффективности и безопасности палиперидона пальмитата

I-й автор, ссылка	Характеристика исследования	Результаты оценки эффективности и безопасности ПП	Уровень доказательности исследования
D.Hough et al. [14]	<p>Двойное слепое, мультицентровое РКИ. Цель: изучение влияния использования ПП в терапии пациентов с шизофренией на частоту возникновения рецидивов заболевания по сравнению с плацебо. N – 410 (206 – ПП, 204 – плацебо). Длительность периода наблюдения – 9 недель. Первичная конечная точка – число рецидивов и время до наступления рецидива. Суррогатные критерии эффективности: редукция симптоматики по шкалам PANSS, CGI-S, PSP.</p>	<p>Меньшее количество рецидивов заболевания по сравнению с группой плацебо (36 vs 97) при статистически значимой задержке времени до наступления рецидива ($p < 0,0001$) по сравнению с плацебо [HR (плацебо/палиперидона пальмитат) 3,60 (95% ДИ: 2.45, 5.28)]. Среднее значение по шкале PANSS у пациентов, получавших инъекции палиперидона пальмитата, оставалось стабильным, в то время как у пациентов, получавших плацебо, наблюдалось статистически значимое ухудшение ($p < 0,0001$). Схожие результаты были получены и в отношении значений по шкалам CGI-S и PSP. Безопасность и переносимость обеих доз препарата сравнима с плацебо: доля пациентов с побочными эффектами, вызванными терапией, составила для ПП 44%, для плацебо – 45%.</p>	II

Клинические исследования, включенные в анализ эффективности и безопасности палиперидона пальмитата

I-й автор, ссылка	Характеристика исследования	Результаты оценки эффективности и безопасности ПП	Уровень доказательности исследования
M. Kramer et al. [16]	<p>Двойное слепое, мультицентровое РКИ. Цель: изучение эффективности и безопасности инъекционного антипсихотика ПП в лечении шизофрении. N – 247 (в анализ эффективности включено 197 пациентов, 80%). Длительность периода наблюдения – 11 недель. Препараты сравнения: ПП 50 мг (N = 79); ПП 100 мг (N – 84)/ плацебо (N – 84). Первичная конечная точка: редукция психопатологической симптоматики по шкале PANSS.</p>	<p>Статистически значимое улучшение среднего значения по шкале PANSS в группе ПП по сравнению с плацебо (ПП 50 мг: –5,2; ПП 100 мг: –7,8; плацебо: 6,2; $p < 0,001$).</p> <p>Безопасность и переносимость обеих доз препарата была сравнима с плацебо. Частота экстрапирамидных побочных эффектов была сравнима, за исключением паркинсонизма: ПП 50 мг – 5%; ПП 100 мг – 8%; плацебо – 1%.</p>	II
G. Pandina et al. [22]	<p>Двойное слепое, мультицентровое РКИ. Цель: показать отсутствие превосходства активного компаратора над исследуемым препаратом – рисперидоном. N – 1220. Длительность исследования – 13 недель. Препараты сравнения: ПП в/м инъекция + плацебо перорально с 1 по 28 день исследования (N=607) / рисперидон в/м инъекция + рисперидон (1–6 мг) перорально с 1 по 28 день исследования (N=613). Первичная конечная точка: редукция психопатологической симптоматики по шкалам PANSS, CGI, PSP.</p>	<p>Среднее значение шкалы PANSS в конце исследования по сравнению с начальным уровнем снизилось одинаково в обеих группах: ПП: –18,6 (SD 15,45) рисперидон: –17,9 (SD 14,24). Не обнаружено статистически значимых различий и в изменении по шкалам PSP и CGI. Безопасность и переносимость препаратов была равной.</p>	II
Huaifang Li et al. [15]	<p>Двойное слепое, мультицентровое РКИ. Цель: показать отсутствие превосходства активного компаратора над исследуемым препаратом. N – 452. Длительность периода наблюдения – 13 недель. Препараты сравнения: ПП в/м инъекция + плацебо перорально с 1 по 28 день исследования (N – 229) / рисперидон в/м инъекция + рисперидон (1–6 мг) перорально с 1 по 28 день исследования (N – 223). Первичная конечная точка: редукция психопатологической симптоматики по шкалам PANSS, CGI, PSP.</p>	<p>Одинаковое снижение значения шкалы PANSS в конце исследования по сравнению с начальным уровнем в обеих группах: ПП –23,6 (SD16,28); рисперидон: –26,9 (SD 15,43). Не обнаружено статистически значимых различий и в изменении по шкалам PSP и CGI-S. Безопасность и переносимость препаратов была равной.</p>	II
G. Pandina et al. [21]	<p>Двойное слепое, мультицентровое РКИ. Цель: оценка эффективности и безопасности различных режимов терапии ПП. N – 652. Длительность периода наблюдения – 13 недель. Препараты сравнения: ПП* 25, 100, 150 мг / плацебо Первичная конечная точка: редукция психопатологической симптоматики по шкале PANSS. *В первый день пациенты получали 150 мг палиперидона пальмитат в дельтовидную мышцу, затем на 8-й день фиксированную дозу, которую далее получали ежемесячно</p>	<p>Среднее изменение по шкале PANSS в конце исследования по сравнению с начальным уровнем было статистически значимо лучше для всех режимов терапии по сравнению с плацебо ($p < 0,034$). Количество побочных эффектов, связанных с терапией, было одинаковым для ПП (60,0–63,2%) и плацебо (65,2%). Доля тяжелых побочных эффектов была выше в группе плацебо: Плацебо – 14,0%; ПП 25 мг – 9,4%; ПП 100 мг – 13,3%; ПП 150 мг – 8,0%.</p>	II
S. Gopal [12]	<p>Открытое РКИ. Цель: оценка безопасности и переносимости инъекционного антипсихотика ПП. N – 388. Длительность периода наблюдения – 52 недели. Препараты сравнения: ПП 50 мг затем 25, 50, 75 или 100 мг ежемесячно.</p>	<p>Наиболее частые побочные эффекты: бессонница – 7%; ухудшение шизофрении – 6%; назофарингит – 6%; головная боль – 6%; увеличение веса – 6%.</p>	II

Примечания: ПП – палиперидона пальмитат, N – число пациентов. Обоснование вида исследования, разработка математической модели

пользовать для проведения клинико-экономической оценки метод «минимизации затрат», являющийся частным случаем метода «затраты-эффективность». В качестве критерия оценки экономической эффективности фармакотерапии использовался показатель разницы затрат.

Для количественной оценки факторов, влияющих на финансовые издержки при оказании медицинской помощи больным с шизофренией, была разработана математическая модель в программе Excel. Концепция модели заключалась в симуляции исходов лечения заболевания в зависимости от приверженности пациентов к терапии. Около 90% расходов на оказание медицинской помощи больным с шизофренией обусловлены госпитализациями по причине обострения заболевания. Использование АА пролонгированного действия в инъекционной форме позволяет увеличить приверженность пациентов к терапии и тем самым сократить частоту рецидивов, требующих госпитализации [6]. Исходя из этого, в структуру модели была заложена оценка двух процессов: анализ изменения приверженности пациентов к лечению в течение периода наблюдения и прогнозирование числа рецидивов, требующих госпитализации в зависимости от приверженности к лечению. Временной горизонт моделируемого периода (цикла) составил 1 год. Схема модели представлена на рис. 1.

Данные о приверженности к терапии при использовании рисперидона основывались на локальных результатах международного многоцентрового исследования e-Star по РФ [3]. Это проспективное наблюдательное исследование, основной целью которого являлось изучение клинико-социальной и экономической эффективности использования рисперидона в инъекционной форме в когорте больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра. Дизайн исследования был приближен к условиям существующей реальной практики и позволял врачам назначать рисперидон в инъекционной форме независимо от наличия и вида предшествующей терапии. Длительность периода наблюдения в исследовании составила 24 месяца с оценкой результатов в контрольных точках: через 3, 6, 9, 12 и 24 месяца. Медико-демографические характеристики когорты были типичны для больных шизофренией, охваченных терапией, а количество включенных в исследование пациентов (2 456 пациентов) – достаточным для надежного статистического анализа при сопоставлении результатов исследования в различных когортах и во всех точках оценки результатов. Клинико-функциональная оценка лечения проводи-

лась каждые 3 месяца по шкалам общего клинического впечатления-тяжести (CGI-S) и общего функционирования (GAF). В ходе исследования отмечались также частота и причины прекращения терапии, что позволило использовать результаты данного исследования для построения нашей модели [3].

К концу первого года в исследовании предписанный режим терапии соблюдали 75,7% пациентов (1 858 чел. из 2 456 включенных в исследование), 24,3% пациентов (598 чел.) за тот же период прекратили терапию препаратом рисперидон. Анализ причин обрыва терапии показал, что в 59,6% случаев обрыв лечения был связан с организационными причинами (ограниченной доступностью препарата). Другие основания для прекращения лечения можно условно разделить на следующие группы (рис. 2):

- причины, потенциально связанные с режимом терапии (неудовлетворительный комплаенс, решение пациента и/или родственников) – 147 пациентов;

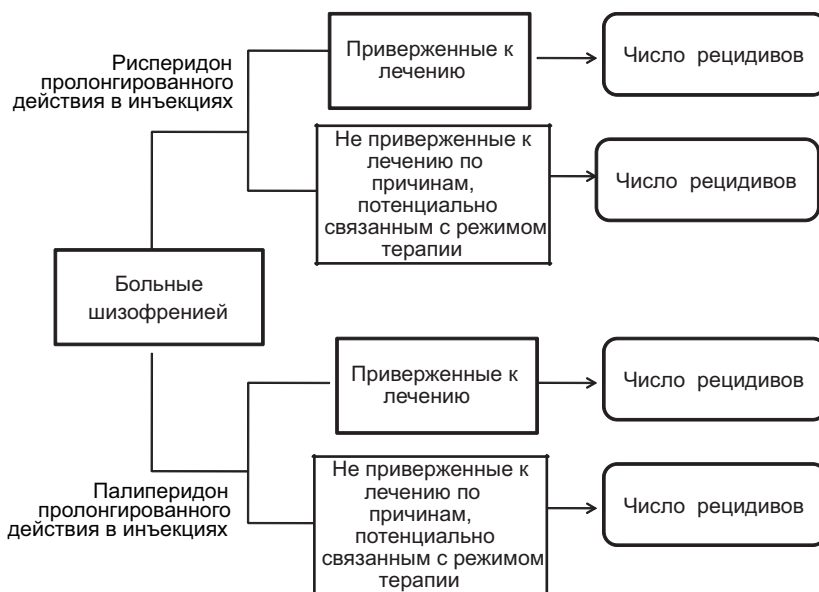


Рис. 1. Схема математической модели для расчета разницы в затратах на оказание медицинской помощи больным шизофренией, получающим рисперидон пролонгированного действия в инъекциях или палиперидона пальмитат пролонгированного действия в инъекциях

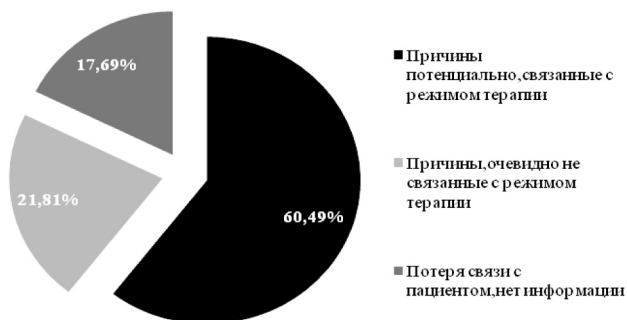


Рис. 2. Распределение пациентов по причинам прекращения лечения к концу первого года наблюдения в исследовании e-STAR [3]

- причины, очевидно не связанные с режимом терапии (неэффективность терапии, нежелательное действие или непереносимость лечения) – 53 пациента;

- потеря связи с пациентом, нет информации – 43 пациента.

Поскольку в 59,6% случаев обрыв лечения был связан с организационными причинами, мы предположили, что в идеальных условиях (при обеспечении доступности препарата) среди пациентов, не получивших препарат, причины обрыва лечения распределились бы аналогичным образом: из 355 пациентов 214 прекратили лечение по причинам, потенциально связанным с режимом терапии; 78 – в связи с неэффективностью, непереносимостью лечения и побочными эффектами; 63 – по прочим причинам. В итоге доля пациентов, прекративших лечение рисперидоном к концу первого года по причинам, потенциально связанным с режимом терапии, составила в нашей модели 14,69%. Эти пациенты рассматривались как некомплаентные к лечению, с повышенным риском развития рецидива и госпитализации.

Сокращение частоты введения инъекций теоретически может повлиять на уменьшение доли пациентов, прекращающих лечение. Пациентов с неудовлетворительным комплаенсом и пациентов, у которых обрыв лечения был обусловлен выбором самого больного и/или его родственниками, можно рассматривать как наиболее перспективную группу больных шизофренией с этой точки зрения. Мы рассчитали ожидаемую долю пациентов, прекращающих лечение (некомплаентных к лечению) при применении палиперидона пальмитата, исходя из допущения, что уровень приверженности с течением времени снижается равномерно с каждой последующей инъекцией. Как указано выше, за 12 месяцев уровень снижения приверженности к терапии при использовании препарата рисперидон составляет 14,69%. Схема применения рисперидо-

на предусматривает введение инъекции 1 раз в 14 дней – 26 инъекций в год, а палиперидона пальмитат вводится 1 раз в 30 дней – 12 инъекций в год. В пересчете на 1 инъекцию уровень снижения приверженности к лечению составляет 0,565% (т.е. с каждой последующей инъекцией доля продолжающих лечение снижается на 0,565%). При расчетах было принято допущение, что этот уровень снижения приверженности в пересчете на каждую последующую инъекцию аналогичен для всех инъекционных препаратов. Исходя из нашего предположения, за счет меньшей вероятности пропуска инъекций может сократиться доля пациентов, прервавших терапию по причинам, связанным с режимом терапии. Согласно расчетным данным, доля таких пациентов в когорте снизится на 6,78% и составит 7,91%, соответственно, доля пациентов, соблюдающих предписанный режим терапии при применении палиперидона, увеличится до 82,34%. Значения ключевых параметров модели представлены в табл. 2.

Число пациентов с различной приверженностью к терапии рассчитывалось как произведение общего числа пациентов в когорте на вероятность соответствующей степени приверженности.

Ожидаемое число рецидивов рассчитывалось как произведение числа пациентов с различной приверженностью на вероятность развития рецидива, требующего госпитализации в зависимости от соблюдения предписанного режима терапии.

С учетом вероятности развития рецидивов, количества пациентов приверженных к лечению, количества пациентов с отсутствием приверженности к терапии было рассчитано общее число рецидивов в когорте для каждого варианта медикаментозного лечения:

$$R = \sum n_c * p_r,$$

где R – общее число рецидивов в когорте;

n_c – число пациентов в когорте с учетом уровня приверженности к терапии; p_r – вероятность разви-

Таблица 2

Ключевые параметры модели для оценки частоты рецидивов в когорте пациентов с учетом распределения по уровню приверженности

Сценарий терапии	Вероятность приверженности пациентов к лечению		Источник информации	Вероятность развития рецидива в зависимости от уровня приверженности	Источник информации
Рисперидон	Привержены к терапии	0,757	[23]	0,101	[11, 19, 28]
	Не привержены к терапии	0,147	Параметр рассчитан на основании результатов исследования e-Star [23]	0,787	
	Вероятность обрыва лечения по причинам не связанным с приверженностью к лечению	0,096		0,787	
Палиперидона пальмитат	Привержены к терапии	0,823		Расчетные данные (см. методику исследования)	
	Не привержены к терапии	0,079	0,787		
	Вероятность обрыва лечения по причинам не связанным с приверженностью к лечению	0,096	0,787		

тия рецидива в зависимости от уровня приверженности к терапии.

Полученные данные были использованы при проведении экономического анализа для расчета затрат на оказание медицинской помощи в гипотетической когорте пациентов с шизофренией (табл. 3).

Расчет затрат, обоснование выбора источников данных о затратах

Анализ затрат на оказание медицинской помощи включал оценку прямых медицинских издержек: расходы на оказание стационарной медицинской помощи при госпитализации по причине обострения заболевания, расходы на оказание амбулаторно-поликлинической помощи (посещения врача для проведения инъекций), расходы на медикаментозное лечение шизофрении. Поскольку в исследовании оценивались издержки на медицинскую помощь с позиции системы здравоохранения федерального уровня для оценки затрат на оказание медицинской помощи были использованы нормативы финансовых затрат на 1 койко-день (1 380,6 руб.) и 1 амбулаторно-поликлиническое посещение (218,1 руб.) по Программе государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи гражданам РФ на 2012 год (ПГГ) с учетом коэффициента профиля оказания медицинской помощи³ – 1 390,6 и 271,34 руб. соответственно. Средняя длительность госпитализации в год в расчете на 1 пациента (50,4 дней) была принята равной таковой в локальных результатах международного проспективного наблюдательного исследования e-Star по РФ [3].

С учетом норматива финансовых затрат на 1 койко-день, длительности периода госпитализации и количества рецидивов в когорте пациентов были рассчитаны затраты на оказание стационарной медицинской помощи для каждого сценария медикаментозной терапии:

$$Ch=R*L*Ph,$$

³ Согласно приложению №3 к ПГГ на 2012 год относительный коэффициент стоимости одного койко-дня госпитализации по профилю психиатрия равен 1,0073; относительный коэффициент стоимости 1 амбулаторного посещения по профилю психиатрия равен 1,2441

где Ch – затраты на стационарную медицинскую помощь; R – количество рецидивов в когорте (см. табл. 3); L – длительность госпитализации [3]; Ph – нормативы финансовых затрат на 1 койко-день с учетом коэффициента профиля оказания медицинской помощи⁴.

Затраты на амбулаторную помощь рассчитывались аналогичным образом, в расчетах учитывалось только количество посещений, связанных с введением препарата: в случае использования рисперидона пролонгированного действия в инъекционной форме 26 посещений (1 раз в 2 нед.), при использовании палиперидона пальмитат – 12 амбулаторных посещений (1 раз в мес.).

В связи с тем, что подбор и коррекция доз АА осуществляется в индивидуальном порядке с учетом клинического статуса и демографических характеристик пациента, наличия сопутствующих заболеваний, тяжести нежелательных явлений на фоне лечения, стоимость медикаментозной терапии рассчитывалась нами на основе установленной среднесуточной дозы, рекомендованной ВОЗ для каждого препарата⁵, длительности медикаментозного лечения 1 год и средней стоимости 1 мг препарата с учетом всех упаковок. Для расчета стоимости 1 мг для препарата рисперидон использовалась зарегистрированная предельно допустимая цена производителя по данным государственного реестра предельных отпускных цен с учетом среднего размера предельно допустимой оптовой надбавки. Средний уровень оптовой надбавки был рассчитан на основании анализа нормативно-правовых актов в 25 регионах РФ, согласно которым были утверждены предельные оптовые и предельные розничные надбавки к ценам на лекарственные средства. Для расчета стоимости 1 мг на препарат палиперидона пальмитат была использована рекомендованная произво-

⁴ Постановление Правительства РФ №856 от 21 октября 2011 г.

О программе государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2012 год. <http://www.minzdravsoc.ru/docs/government/82>

⁵ DDD-defined daily dose http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N05AX08

Таблица 3

Ключевые параметры модели для расчета затрат на оказание медицинской помощи

Уровень приверженности к терапии	Рisperидон		Палиперидона пальмитат	
	Число пациентов в когорте в зависимости от уровня приверженности к терапии	Число рецидивов в когорте	Число пациентов в когорте в зависимости от уровня приверженности к терапии	Число рецидивов в когорте
Привержены к терапии	757	76	823	83
Отсутствие приверженности к лечению	147	116	79	62
Всего*	904	192	904	145

Примечания: * – без учета пациентов, прекративших лечение по причинам, не связанным с приверженностью к лечению.

дителем цена для оптового звена с учетом НДС (табл. 4).

Анализ чувствительности

На заключительном этапе исследования был проведен анализ чувствительности модели к колебаниям значений ключевых исходных параметров: уровня приверженности пациентов к терапии и средней стоимости 1 мг лекарственного препарата.

Результаты

Анализ результатов клинических испытаний [12, 14–16, 21, 22] позволил сделать выводы о том, что препарат палиперидона пальмитат (ТН Ксеплион) эффективнее плацебо в отношении редукции по параметрам шкал PANSS, CGSI-S, PSP и по способности предотвращать рецидивы, а также имеет идентичную эффективность с рисперидоном (ТН Рисполептом Конста) (по совокупности исследований уровень убедительности доказательств эффективности А). Исследований приверженности к терапии у пациентов при использовании палиперидона пальмитата в сравнении с рисперидоном не проводилось. Допущение о более высоком уровне приверженности при применении палиперидона пальмитата обосновано косвенно, а именно результатами исследований факторов, определяющих приверженность к терапии при различных заболеваниях. В ряде работ было показано, что необходимость частого приема/введения является предиктором прекращения приема лекарства и может приводить к увеличению экономического бремени болезней [8, 9].

В соответствии с методикой исследования были рассчитаны затраты на оказание медицинской помощи больным шизофренией в течение года с учетом разной приверженности пациентов к терапии на препаратах рисперидон и палиперидона пальмитат (табл. 5).

Применение палиперидона пальмитата приведет к возрастанию расходов на медикаментозную терапию на 4 234 000 рублей в когорте из 1 000 больных (4 234 руб. на 1 пациента в год или +2,23%) по сравнению с применением препарата рисперидон.

Однако затраты на оказание амбулаторной помощи при использовании палиперидона пальмитата снижаются на 53,84% за счет сокращения количества амбулаторных посещений и составляют 3,25 млн. рублей против 7,05 млн. рублей на фоне терапии рисперидоном (разница 3,79 млн. руб.). Наконец, с учетом уровня приверженности к терапии в гипотетической когорте⁶ на фоне терапии с использованием рисперидона в течение года развивается 192 рецидива, требующих госпитализации. В когорте пациентов, получающих палиперидона пальмитат, за счет большей приверженности к терапии за этот же период развивается 145 рецидивов, требующих оказания медицинской помощи в условиях стационара. В результате при применении палиперидона сокращаются расходы на стационарное лечение рецидивов: 10,18 по сравнению с 13,46 млн. рублей при использовании рисперидона (разница 3,29 млн. руб. или 24,44%).

Общие затраты на оказание медицинской помощи 1 000 больных в течение года при применении различных пролонгированных инъекционных АА составили:

- рисперидон – 209,73 млн. рублей;
- палиперидона пальмитат – 206,86 млн. рублей.

Показатель разницы затрат в расчете на всю когорту составил 2,85 млн. рублей в пользу палиперидона пальмитата (2 858,78 руб. на 1 пациента в год).

Различия в затратах на оказание медицинской помощи при использовании альтернативных сценариев медикаментозного лечения пациентов с шизоф-

⁶ без учета рецидивов у пациентов

Таблица 4

Ключевые параметры модели для расчета затрат на медикаментозную терапию

Препарат	Установленная среднесуточная доза, мг	Стоимость 1 мг, руб.	Длительность лечения, дни
Рисперидон	2,7	192,00	365
Палиперидона пальмитат	2,5	212,00	365

Таблица 5

Затраты на медицинскую помощь в гипотетической когорте пациентов с шизофренией (1 000 человек) с использованием атипичных антипсихотиков пролонгированного действия в инъекционной форме с учетом приверженности пациентов к терапии (руб.)

Виды затрат	Рисполепт Конста	Ксеплион	Разница в затратах
Оказание стационарной медицинской помощи	13 456 558	10 162 505	-3 294 053
Оказание амбулаторно-поликлинической помощи	7 054 793	3 256 059	-3 798 735
Лекарственная терапия	189 216 000	193 450 000	+4 234 000
Всего	209 727 352	206 868 563	-2 858 780

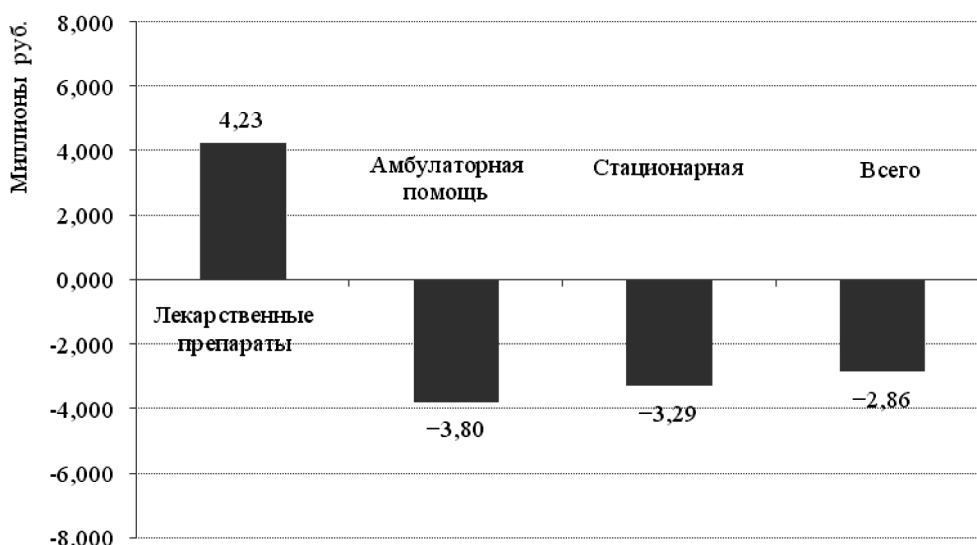


Рис. 3. Разница в затратах на оказание медицинской помощи в когорте пациентов с шизофренией при использовании препарата Ксеплион в сравнении с использованием препарата Рисполепт Конста

Таблица 6

Результаты анализа чувствительности модели к колебаниям значений исходных параметров

Параметр модели	Рisperидон	Палиперидона пальмитат
Частота неудовлетворительной приверженности к терапии (%):		
- значение в базовой модели	14,69	7,91
- значение, при котором меняется выявленная закономерность	Не варьировался	12,9 (+63,29% от исходного)
Стоимость 1 мг препарата (руб.):		
- значение в базовой модели	192	212
- значение, при котором меняется выявленная закономерность	Не варьировался	215,2 (+1,51% от исходного)

рений с применением рисперидона и палиперидона пальмитата представлены на рис. 3.

В табл. 6 представлены результаты проведенного анализа чувствительности при изменении уровня приверженности к терапии для палиперидона пальмитата и стоимости 1 мг препарата.

Выявленная закономерность – экономическое преимущество палиперидона пальмитата – мало чувствительна к значению частоты неприверженности к терапии: доля неприверженных к терапии пациентов должна увеличиться до 12,9%, чтобы палиперидона пальмитат перестал быть ресурсосберегающим по сравнению с рисперидоном.

Однако, модель чувствительна к изменению цены на палиперидон: его применение перестает быть более дешевым при возрастании стоимости 1 мг препарата до 215,2 рублей.

Обсуждение

В настоящем исследовании в модели было показано, что меньшая частота введения АА палиперидона пальмитата приводит к сокращению затрат на оказание медицинской помощи за счет уменьшения числа визитов к врачу (для проведения инъекций) и снижения числа рецидивов, требующих госпитализации. Большая приверженность к терапии при при-

менении палиперидона по сравнению с рисперидоном базировалась на косвенных данных, что является ограничением данного исследования. При этом необходимо отметить, что и другие авторы использовали аналогичную нашему исследованию методику прогнозирования приверженности к терапии для инъекционных форм антипсихотических препаратов. Так в работе J.Mehnert и соавт. оценивалась средняя длительность приверженности к терапии у пациентов за 2 года в зависимости от кратности введения инъекционных препаратов (1 раз в 2 нед. или 1 раз в 4 нед.): авторы пришли к заключению о том, что увеличение интервалов между инъекциями может способствовать увеличению числа дней приверженности к лечению [17].

При этом, как показали наши расчеты, изменение уровня приверженности к терапии при применении палиперидона незначительно влияет на выявленную закономерность, так как часть снижения экономического бремени формируется за счет меньшей частоты амбулаторных посещений для проведения инъекций. Даже при относительно невысоких тарифах на одно посещение этот фактор оказался значимым в общей структуре расходов.

Наконец, наши результаты, продемонстрировавшие экономическую целесообразность применения

палиперидона, совпадают с результатами недавно опубликованного исследования по оценке экономической приемлемости применения палиперидона в Швеции [18]. В марковской модели, симулирующей потребление ресурсов здравоохранения в течение 5 лет больными шизофренией с двумя и более приступами в анамнезе, было продемонстрировано, что палиперидон является более экономичным вариантом лечения, чем оланзапин и пролонгированный инъекционный рисперидон. Применение палиперидона позволяет достичь большего числа лет качественной жизни при сокращении прямых медицинских затрат.

Выводы

1. Сравнительный анализ результатов клинических исследований показал не меньшую клиническую эффективность препарата палиперидона пальмитат (Ксеплион) в сравнении с препаратом рисперидон пролонгированного действия в инъекциях (Рисполепт Конста) и их сопоставимость по профилю безопасности.
2. С учетом меньшей частоты введения у пациентов на фоне терапии с использованием препарата палиперидона пальмитат больным придется реже посещать врача; одновременно можно
3. Ожидать развития меньшего числа рецидивов по сравнению с применением препарата рисперидон (145 по сравнению со 192 в гипотетической когорте из 1 000 пациентов) благодаря большей приверженности к медикаментозному лечению.
4. Проведенный анализ чувствительности показал, что модель мало чувствительна к колебаниям уровня неудовлетворительной приверженности к терапии при применении палиперидона пальмитата, но чувствительна к изменениям цены на него: медикаментозное лечение пациентов с шизофренией с использованием инъекционной формы палиперидона пальмитата перестает быть ресурсосберегающим при возрастании стоимости 1 мг препарата до 215 рублей (+1,51 % от исходного).

ЛИТЕРАТУРА

1. Данилов Д.С. Дифференцированное применение современных антипсихотических средств при лечении шизофрении // Журн. неврологии и психиатрии. 2009. № 4. С. 89–94.
2. Клинические рекомендации по терапии шизофрении // Современная терапия психических расстройств. 2007. № 1. Электронный доступ http://www.stpr.info/archive/n1-07/n1-07_289.html.
3. Любов Е.Б. Многосторонний анализ эффективности длительного лечения шизофрении Рисполептом Конста в повседневной психиатрической практике (данные 12 месяцев лечения пациентов Российской когорты международного исследования e-STAR) // Социальная и клиническая психиатрия. 2011. Т 21, № 3. С. 66–73.
4. Морозова М.А. Парентеральные лекарственные формы антипсихотиков // Психиатрия и психофармакотерапия. 2004. Т. 6, № 1. Электронный доступ http://old.consilium-medicum.com/media/psycho/04_01/14.shtml.
5. Мосолов С.Н. Современная антипсихотическая фармакотерапия шизофрении // Русский медицинский журнал. 2004. № 10. С. 6.
6. Резолюция Межрегиональной конференции по проблемам приверженности терапии больных шизофренией: Новые подходы к лечению и реабилитации больных шизофренией. Казань, 2011. Электронный доступ http://www.rmj.ru/news_339.
7. Cambell M., Young P.I., Smith J.M., Thomas S.H.L. The use of atypical antipsychotics in the management of schizophrenia // Br. J. Clin. Pharmacol. Pohar R. Adherence to second-generation antipsychotics. Электронный доступ http://www.canadianhealthcarenetwork.ca/files/2009/10/ce_AZ_en_oct07.pdf.
8. Cramer J.A., Mayur M.A., Hebborn A., Altman R. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis // Curr. Med. Res. Opinion. 2005. Vol. 21, N 9. P. 1453–1460.
9. Cramer M.P., Saks S.R. Translating safety, efficacy and compliance into economic value for controlled release dosage forms // Pharmacoeconomics. 1994. Vol. 5, N 6. P. 482–504.
10. Crossley N.A., Constante M., McGuire P., Power P. Efficacy of atypical v. typical antipsychotics in the treatment of early psychosis: meta-analysis // Br. J. Psychiatry. 2010. Vol. 196, N 6. P. 434–439.
11. Diaz E., Levine H.B., Sullivan M.C. et al. Use of the medication event monitoring system to estimate medication compliance in patients with schizophrenia // J. Psychiatry Neurosci. 2001. Vol. 26, N 4. P. 325–329.
12. Gopal S., Vijapurkar U., Lim P. et al. A 52-week open-label study of the safety and tolerability of paliperidone palmitate in patients with schizophrenia // J. Psychopharmacol. 2010. P. 1–13.
13. Gray R. From compliance to concordance: a review of the literature on interventions to enhance compliance with antipsychotic medication // J. Psychiatr. Mental Health Nursing. 2002. Vol. 9. P. 277–284.
14. Hough D. et al. Paliperidone palmitate maintenance treatment in delaying the time-to-relapse in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind clinical trial // Schizophr. Res. 2010. Vol. 116, N 2–3. P. 107–117.
15. Huafang Li et al. A comparative randomized, open-label, rater-blinded study of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable therapy in patients with schizophrenia. Poster presented at the 27th International College of Neuropsychopharmacology (CINP) Congress, Hong.
16. Kramer M. et al. Paliperidone palmitate, a potential long-acting treatment for patients with schizophrenia. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2010. Vol. 13, N 5. P. 635–647.
17. Mehnert A., Diels J. Impact of administration interval of treatment retention with long-acting antipsychotics in schizophrenia. Poster presented at the Tenth Workshop on Costs and Assessment in Psychiatry – Mental Health Policy and Economics; 25–27 March 2011, Venice, Italy.
18. Mehnert A., Nicholl D., Pudas H. et al. Cost-effectiveness of paliperidone palmitate versus risperidone long-acting injectable and olanzapine pamoate for the treatment of patients with schizophrenia in Sweden // J. Med. Econ. 2012. Mar 30. [Epub ahead of print].
19. Olsson M., Mechanic D., Hansel S. et al. Predicting medication noncompliance after hospital discharge among patients with schizophrenia // Psychiatr. Serv. 2000. Vol. 51, N 2. P. 216–222.
20. Olivares J.M. et al. Clinical and resource-use outcomes of risperidone long-acting injection in recent and long-term diagnosed schizophrenia patients: results from a multinational electronic registry // Curr. Med. Res. Opinion. 2009. Vol. 25, N 9. P. 2197–2206.
21. Pandina G. et al. A randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of 3 doses of paliperidone palmitate in adults with acutely exacerbated schizophrenia // J. Clin. Psychopharmacol. 2010. Vol. 30, N 3. P. 6–10.
22. Pandina G. et al. A double-blind study of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable in adults with schizophrenia // Progr. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2011. Vol. 35. P. 218–226.

23. Pohar R. Adherence to second-generation antipsychotics. Электронный доступ http://www.canadianhealthcarenetwork.ca/files/2009/10/ce_AZ_en_oct07.pdf.
24. Seltzer A., Hoffman B.F. Drug compliance of the psychiatric patient // Can. Fam. Physician. 1980. Vol. 26. P. 725–727.
25. The Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. <http://www.cochrane-handbook.org>.
26. Thieda P. et al. An economic review of compliance with medication therapy in the treatment of schizophrenia // Psychiatr. Serv. 2003. Vol. 54, N 4. <http://psychservices.psychiatryonline.org>.
27. Tyrer P., Kendall T. The spurious advance of antipsychotic drug therapy // Lancet. 2009. Vol. 373. P. 4–5.
28. Weiden P.J., Mott T., Curico N. Recognition and management of neuroleptic non-compliance // Contemporary issues in the treatment of schizophrenia / C. Shirk, H. Nasrallah (Eds.). Washington, DC: American Psychiatric Press, 1995.

ОЦЕНКА КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ШИЗОФРЕНИИ АТИПИЧНЫМИ АНТИПСИХОТИКАМИ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ В ИНЪЕКЦИОННОЙ ФОРМЕ С УЧЕТОМ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ К ТЕРАПИИ

В. В. Омеляновский, М. В. Авксентьева, О. И. Ивахненко, П. М. Хайлов, Ф. М. Цфасман, Н. А. Зорин

Перспективным направлением совершенствования терапии шизофрении является использование препаратов длительного действия в инъекционных формах с целью повышения приверженности к лечению. Клинико-экономическая оценка применения атипичных антипсихотиков палиперидона пальмитата и рисперидона пролонгированного действия в инъекциях явилась целью настоящего исследования. В математической модели изучено влияние меньшей частоты введения препарата на исходы медикаментозного лечения с клинической и экономической точки зрения в течение 1 года наблюдения. Экономический анализ был проведен с использованием метода «минимизации затрат». При сопоставимой клинической эффективности и безопасности терапия с использованием палиперидона пальмитата (ТН Ксеплион) требует меньших затрат по сравнению с использованием рисперидона (ТН Рисполепт Конста) за счет меньшей частоты посещений амбулаторно-поликлинических учреждений, большей приверженности к лечению и связанной с этим меньшей частоты рецидивов.

мический анализ был проведен с использованием метода «минимизации затрат». При сопоставимой клинической эффективности и безопасности терапия с использованием палиперидона пальмитата (ТН Ксеплион) требует меньших затрат по сравнению с использованием рисперидона (ТН Рисполепт Конста) за счет меньшей частоты посещений амбулаторно-поликлинических учреждений, большей приверженности к лечению и связанной с этим меньшей частоты рецидивов.

Ключевые слова: шизофрения, приверженность к терапии, анализ «минимизации затрат».

EVALUATION OF CLINICAL-ECONOMIC EFFICACY OF TREATING SCHIZOPHRENIA WITH DEPOT ANTIPSYCHOTICS, WITH REGARD FOR PATIENTS' COMPLIANCE

V. V. Omelyanovsky, M. V. Avxentyeva, O. I. Ivakhnenko, P. M. Khailov, F. M. Tsfasman, N. A. Zorin

Injectable depot antipsychotics happen to be a promising direction in the treatment of schizophrenia, also because they help to solve the problem of compliance. The goal of this investigation was clinical and economic evaluation of two atypical antipsychotics: paliperidone palmitate and risperidone depot. In the used mathematical model, the authors studied the effects of lower frequency of drug administration on the treatment outcome from both clinical and economic perspectives in the course of

one year. The economic evaluation was based on cost minimization analysis. The researchers conclude: though the antipsychotics studied have similar clinical efficacy and safety characteristics, the use of paliperidone palmitate (Xeplion) is associated with lower costs than in using risperidone (Risperlept Consta) due to patients' less frequent visits to outpatient and polyclinical services, their better compliance and lower relapse rate.

Key words: schizophrenia, compliance, cost minimization analysis.

Омеляновский Виталий Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики ГБОУ ВПО РНИМУ; e-mail: niikeef@yandex.ru

Авксентьева Мария Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики ГБОУ ВПО РНИМУ; e-mail: niikeef@yandex.ru

Ивахненко Оксана Игоревна – старший научный сотрудник НИЛ моделирования и автоматизации лекарственного обеспечения НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики ГБОУ ВПО РНИМУ

Хайлов Павел Михайлович – научный сотрудник НИЛ методов доказательной медицины и валидации клинических исследований НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики ГБОУ ВПО РНИМУ

Цфасман Федор Михайлович – научный сотрудник лаборатории клинико-экономического анализа НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики РНИМУ

Зорин Никита Александрович – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией методов доказательной медицины и валидации клинических исследований НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики ГБОУ ВПО РНИМУ