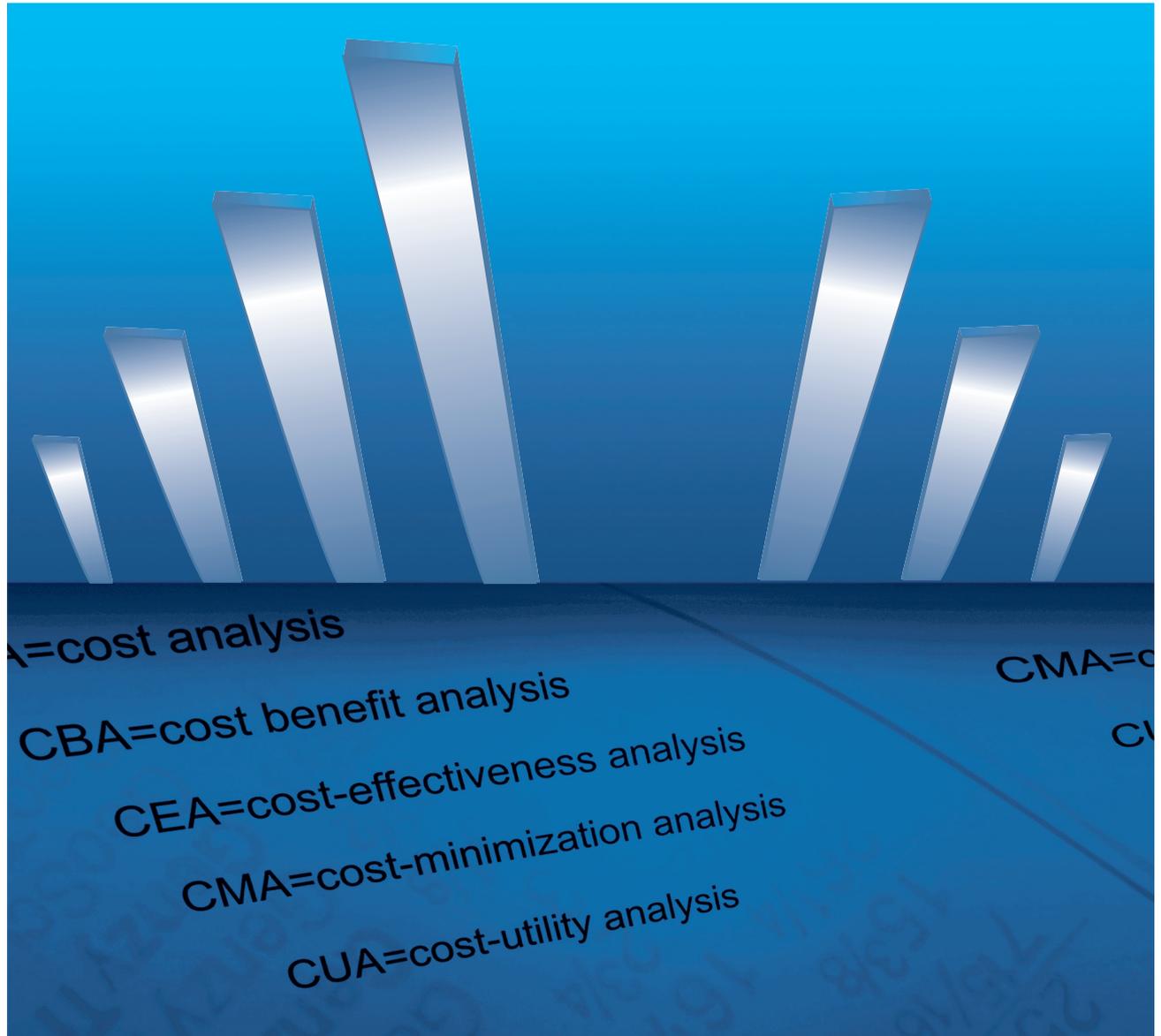


Фармакоэкономика

современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



PHARMACOECONOMICS. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

ISSN 2070-4909

2018 Vol. 11 No1

www.pharmacoeconomics.ru

- Прогнозирование резистентности: от математического моделирования к фармакоэкономике
- Обзор мирового опыта разработки показателей оценки качества медицинской помощи для амбулаторного этапа ее оказания

№1 **Том 11**
2018

Фармакоэкономическая оценка использования антипсихотических лекарственных средств на амбулаторном этапе терапии шизофрении

Вилюм И. А.^{1,2}, Андреев Б. В.^{1,3}, Проскурин М. А.¹, Балыкина Ю. Е.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Университетская набережная, 7-9, Санкт-Петербург 199034, Россия; наб. р. Фонтанки, 154, Санкт-Петербург 190103, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Льва Толстого, 6-8, Санкт-Петербург 197022, Россия)

³ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Психиатрическая больница №1 им. П. П. Кащенко» (ул. Меньковская, 10, с. Никольское 188357, Гатчинский р-он, Ленинградская обл., Россия)

Резюме

Цель – комплексная фармакоэкономическая оценка применения антипсихотических лекарственных препаратов на амбулаторном этапе для поддерживающей терапии шизофрении. **Материалы и методы.** Анализ проводился в два взаимодополняющих этапа: эпидемиологического исследования, описывающего аспекты ведения пациентов с шизофренией на амбулаторном этапе, и последующего фармакоэкономического моделирования. Оценивали две медицинские технологии: лечение классическими антипсихотиками (КА) и лечение атипичными антипсихотиками (АА). На основании результатов ретроспективного изучения амбулаторных медицинских карт больных были определены основные характеристики популяции пациентов для клинико-экономического анализа и показатели эффективности. Учитывали прямые и косвенные затраты. Были выполнены анализы эффективности затрат, инкрементальный анализ, анализ «влияния на бюджет». **Результаты.** Определена стоимость ведения больных шизофренией с точки зрения бюджета здравоохранения и с позиции общества, целесообразность и эффективность наблюдаемых затрат для различных временных промежутков – 6, 12 и 24 мес. Рассмотренные варианты стратегий с применением АА являлись более ресурсоемкими медицинскими технологиями в сравнении с КА для бюджета здравоохранения. Внедрение в клиническую практику воспроизведенных АА даже при условии 100% замены ими референтных лекарственных препаратов не привело к сокращению затрат ниже уровня КА. По итогам анализа «затраты-эффективность», в отношении показателя «доля стабильных пациентов» при горизонтах моделирования 6 и 12 мес. применение воспроизведенных АА отличалось большей экономической эффективностью в сравнении с КА. При увеличении периода наблюдения до 24 мес. описанный эффект теряется и наименьший показатель CER характерен для КА. Для критерия «количество дней в год вне госпитализации в ДС и ПБ» применение АА отличалось большей эффективностью затрат только в условиях 100% применения воспроизведенных АА и при горизонте моделирования в 12 мес., при этом по отношению к стратегиям референтных АА и АА при совместном использовании референтных и воспроизведенных ЛП применение КА оставалось более экономически рациональным вне зависимости от длительности наблюдения. **Заключение.** По результатам моделирования продемонстрированы экономически рациональные возможности применения обоих классов антипсихотиков и спрогнозированы необходимые уровни распределения их долей в лекарственном обеспечении больных шизофренией на амбулаторном этапе: не менее 15,6% для АА с целью терапии трудоустроенных пациентов; сохранение охвата лечением КА на уровне не менее 60% для оптимального ресурсосберегающего эффекта их использования; демонстрация экономической целесообразности применения АА при замене референтных воспроизведенными в объеме не менее 70% (при условии их сравнимой эффективности и безопасности).

Ключевые слова

Фармакотерапия шизофрении, классические антипсихотики, атипичные антипсихотики, анализ затраты-эффективность, анализ влияния на бюджет.

Статья поступила: 14.12.2017 г.; в доработанном виде: 25.01.2018 г.; принята к печати: 06.03.2018 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Вилюм И. А., Андреев Б. В., Проскурин М. А., Балыкина Ю. Е. Фармакоэкономическая оценка использования антипсихотических лекарственных средств на амбулаторном этапе терапии шизофрении. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2018; 11 (1): 3-18. DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.1.003-018.

Pharmacoeconomic assessment of antipsychotic treatment in outpatients with schizophrenia

Vilyum I. A.^{1,2}, Andreev B. V.^{1,3}, Proskurin M. A.¹, Balykina Yu. E.¹

¹ Sankt-Peterburg State University (7-9 Universitetskaya Emb., Sankt-Peterburg 199034, Russia; 154 riv. Fontanka Emb., Sankt-Peterburg 190103, Russia)

² Pavlov First Sankt-Peterburg State Medical University, Health Ministry of Russian Federation (6-8 L'va Tolstogo Str., 197022 Russia, Sankt-Peterburg)

³ Kashchenko Psychiatric hospital №1 (10 Menkovskaya Str., Nikolskoe 190005, Gatchina area, Leningrad Region, Russia)

Summary

The aim: to provide a comprehensive pharmacoeconomic evaluation of the antipsychotic maintenance therapy in outpatients diagnosed with schizophrenia. *Materials and methods:* The analysis was conducted in two mutually complementary stages: an epidemiological study on the management of outpatients with schizophrenia, and a subsequent pharmacoeconomic modeling. Two medical technologies were evaluated and compared: treatment with classical antipsychotics (CA) and treatment with atypical antipsychotics (AA). Based on a retrospective study of patients' medical records, we selected the parameters to be used in the clinical and economic analysis of these treatments. Direct and indirect costs were taken into account to perform the cost-effectiveness analysis, incremental analysis, and «budget impact» analysis. *Results:* We determined the costs of managing of outpatients with schizophrenia in relation to the health budget and in relation to the social burdens; the appropriateness and effectiveness of the present costs was analyzed for different time intervals – 6, 12 and 24 months. As shown, the treatment strategies involving AA were more budget-consumptive than the CA treatments. If the treatments were switched to the reproduced AA (up to 100% replacement of reference medications), the costs would remain to be higher than those for the CA. The «cost-effectiveness» analysis related to «the proportion of stable patients» for the horizons of 6 and 12 months indicated that the reproduced AA would be more economically effective than the CA. However, when the observation period is increased to 24 months, this economic advantage of AA disappears, and the CA drugs have a lower CER instead. For the «number of hospitalization-free days per year», the use of AA was more cost-effective only versus the 100% use of reproduced AA at the simulated horizon of 12 months. When estimated for the use of 100% reference AA or the combined reference + reproduced AA, the treatment with CA remained more economically effective, regardless of the simulated period. *Conclusion:* The pharmacoeconomic simulation of the antipsychotic therapy in outpatients with schizophrenia suggests the ways of treatment optimization. Among them, using AA for the treatment of at least 15.6% of patients (those who are employed); keeping the ≥60% use of CA to ensure the optimal resource-saving effect of the treatment; using reproduced AA at the level of ≥70% (instead of the reference AA similar in efficacy and safety) to keep the treatment economically justified.

Key words

Pharmacotherapy of schizophrenia, classical antipsychotics, atypical antipsychotics, cost-effectiveness analysis, budget impact analysis.

Received: 14.12.2017; **in the revised form:** 25.01.2018; **accepted:** 06.03.2018.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclosure regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Vilyum I. A., Andreev B. V., Proskurin M. A., Balykina Yu. E. Pharmacoeconomic assessment of antipsychotic treatment in outpatients with schizophrenia. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics. [ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология]. 2018; 11 (1): 3-18 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.1.003-018.

Corresponding author

Address: 6-8 L'va Tolstogo Str., Sankt-Peterburg 197022, Russia.

E-mail address: i-velum@yandex.ru (Vilyum I. A.).

Введение

Проблемами психиатрической службы настоящего времени являются достижение устойчивой ремиссии, профилактика развития рецидивов и восстановление социальной активности больных шизофренией. Без оптимальной поддерживающей противорецидивной антипсихотической терапии решение указанных проблем невозможно. Задачи врача-психиатра в стационаре включают купирование обострения заболевания и первоначальный подбор эф-

фективной поддерживающей фармакотерапии, которую далее пациент получает длительно, как профилактическую терапию, под наблюдением врача психоневрологического диспансера [1,2]. Долговременная поддерживающая лекарственная терапия больных шизофренией должна стремиться обеспечить допустимый баланс между эффективностью и переносимостью, при этом в условиях ограничений финансирования должна сохранять и экономическую эффективность, и целесообразность, принимая во вни-

мание значительное экономическое бремя данного хронического психического заболевания [3-7]. Антипсихотические препараты нового поколения – атипичные антипсихотики (АА) – все более широко и нередко бессистемно применяются в повседневной практике, что предопределяет рост медицинских издержек на поддерживающую фармакотерапию шизофрении на амбулаторном этапе [8-11]. С одной стороны, увеличение номенклатуры психотропных лекарственных препаратов расширили терапевтические возможности врача, с другой, обеспечили появление качественно новых проблем – экономических и этических. В современных условиях заметно усложнился процесс выбора фармакологической стратегии терапии шизофрении, в т.ч. и вследствие противоречивых сведений о клинических преимуществах АА [12-15]. Указанные факты позволяют говорить в том числе и об экономической стратификации выбора базовой поддерживающей антипсихотической терапии. В этой связи остается актуальной комплексная фармакоэкономическая оценка применения антипсихотических лекарственных препаратов на амбулаторном этапе для поддерживающей терапии шизофрении с вниманием к анализу фармакотерапии, ориентированной на отдаленный результат.

Материалы и методы

Методология решения указанной выше цели состояла из двух взаимодополняющих этапов: эпидемиологического исследования, описывающего аспекты ведения пациентов с шизофренией на амбулаторном этапе, и последующего фармакоэкономического моделирования. На первом этапе невыборочным методом было отобрано и проанализировано 652 карты стационарных пациентов с диагнозом шизофрения (F20.0) из СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница №1 им. П. П. Кащенко» и СПб ГКУЗ «Городская психиатрическая больница №3 им. И. И. Степанова-Скворцова». Карты были отобраны случайным образом из числа пациентов, прошедших лечение в период с 2002 по 2013 г. Впоследствии те истории болезни, в которых соблюдались утвержденные рекомендации по фармакотерапии, были отобраны для формирования популяции пациентов для ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования – оценки поддерживающей терапии шизофрении на амбулаторном этапе. Для анализа были сформированы две группы больных: 1) пациенты, на момент выписки получавшие атипичные антипсихотики с дальнейшими рекомендациями продолжения терапии (1); 2) пациенты, получавшие на момент выписки типичные антипсихотики (2) с рекомендациями продолжения терапии. Подобное деление основывалось на том, что основной целью настоящего исследования не являлась сравнительная оценка эффективности отдельных ЛП между собой, а интерес представляла оценка двух медицинских технологий – применение АА и классических антипсихотиков (КА) в терапии шизофрении – в сравнении между собой по эффективности и безопасности, а также с точки зрения экономической целесообразности применения. В дальнейшем работа проводилась с амбулаторными картами пациентов сформированной популяции в следующих учреждениях: СПб ГБУЗ «Психоневрологический диспансер №9» и СПб ГКУЗ «Психоневрологический диспансер №4». Для оценки амбулаторного этапа использовали 375 амбулаторных карт. Амбулаторные карты отобранной когорты пациентов оценивались в течение двух лет, позволяя получить данные для математического моделирования, описывающего основные аспекты течения шизофрении на амбулаторном этапе. По каждому случаю анализировались следующие показатели: возраст, пол, длительность заболевания, число предшествующих госпитализаций, длительность последней госпитализации и подобранная поддерживающая терапия, социальный статус. Отдельное внимание было уделено фармакотерапии на протяжении всего периода наблюдения. Для каждого случая был проведен детальный анализ врачебных назначений, в ходе которого оценивались: доза, дли-

тельность поддерживающей терапии антипсихотическими средствами, комбинированная терапия двумя и более антипсихотиками, а также их дозы и длительность, сопутствующая терапия корректорами экстрапирамидных нарушений (ЭПН), транквилизаторами, тимостабилизаторами, антидепрессантами. Также оценивались побочные эффекты, наблюдаемые вследствие применения анализируемых технологий, отдельно оценивались ЭПН. Дополнительно были получены показатели эффективности применения антипсихотических средств на амбулаторном этапе: доля пациентов в стабильном состоянии в различные временные периоды, не требующие лечения в дневном стационаре (ДС) и психиатрической больнице (ПБ); количество дней в год вне госпитализации в ДС и ПБ.

На втором этапе было проведено клинично-экономическое моделирование [16-21]. При проведении собственно фармакоэкономического анализа был применен анализ эффективности затрат (cost-effectiveness analysis – CEA) с расчетом показателя коэффициента эффективности затрат (cost-effectiveness ratio – CER), инкрементальный анализ с расчетом соответствующего коэффициента (incremental cost-effectiveness ratios – ICERs), анализ «влияния на бюджет» с двухлетней перспективой. В оценке использовали прямые и косвенные затраты.

Перечень прямых затрат:

- ✓ стоимость лечения основного заболевания (шизофрении) – затраты на лекарственные препараты (ЛП) для поддерживающей терапии;
- ✓ затраты на сопутствующую медикаментозную терапию по основному заболеванию;
- ✓ стоимость консультативно-диагностической помощи, реабилитационной медицинской помощи и стационарного лечения;
- ✓ стоимость лабораторных и инструментальных методов исследований, а также госпитализации и амбулаторного лечения;
- ✓ стоимость лечения в случае неэффективности поддерживающей терапии оцениваемыми ЛП – развития обострений;
- ✓ стоимость лечения в условиях дневного стационара;
- ✓ стоимость лечения вследствие госпитализации в психиатрический стационар.

Перечень косвенных (непрямых затрат):

- ✓ затраты фонда социального страхования на выплату пособия по временной нетрудоспособности;
- ✓ определение недополученной выгоды в виде недополученного валового регионального продукта (ВРП);
- ✓ недополученный доход пациента в связи с временной нетрудоспособностью.

Эффективность лечения. Целями поддерживающей терапии шизофрении является предотвращение обострений и госпитализаций в ДС и ПБ. Принимая во внимание рациональность анализа эффективности противорецидивной терапии с учетом стабильности состояния больного, критериями эффективности на амбулаторном этапе были:

- ✓ количество дней в год без госпитализации в ДС и ПБ;
- ✓ доля пациентов в стабильном состоянии, фиксированная на 12-м месяце поддерживающей терапии.

Структура модели. Моделирование начинали с выбора ЛП для поддерживающей терапии. Оценивали две медицинские технологии поддерживающей терапии шизофрении: поддерживающее лечение КА, поддерживающее лечение АА. При оценке стратегии с применением АА дополнительно анализировались сценарии при условии использования воспроизведенных ЛП.

Поддерживающая терапия шизофрении на амбулаторном этапе включала применение ЛП оцениваемых стратегий, согласно ин-

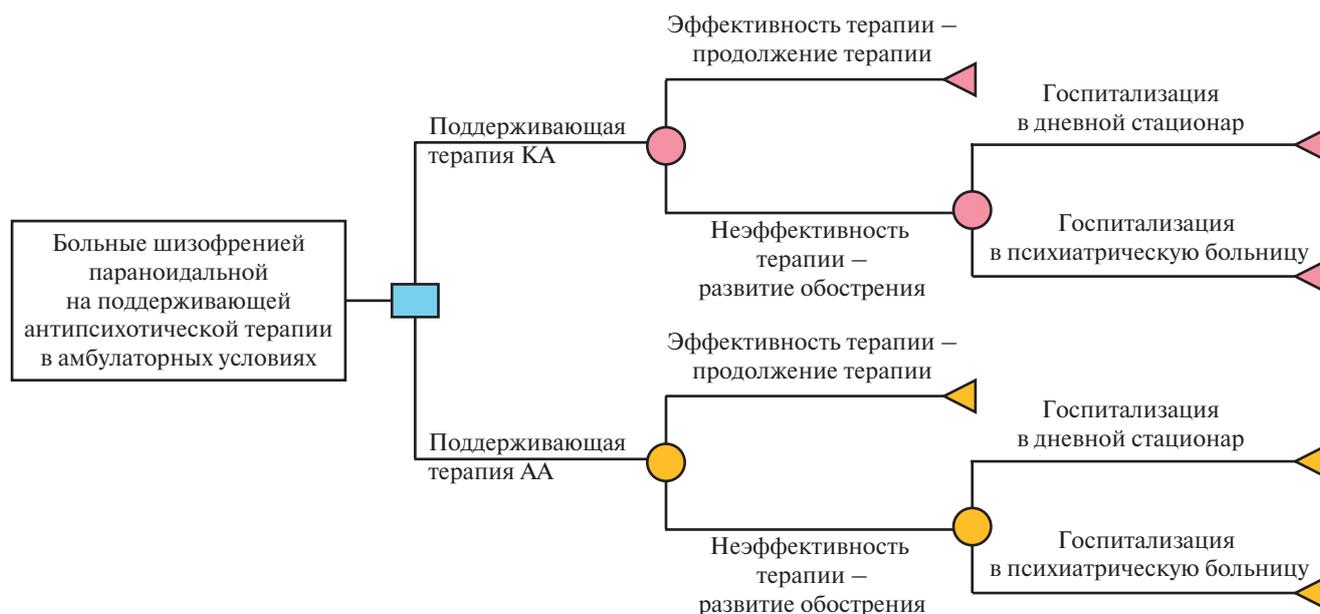


Рисунок 1. Модель анализа решений для оценки фармакоэкономической эффективности поддерживающей терапии шизофрении препаратами стратегий. Примечание. КА – классические антипсихотические лекарственные препараты; АА – атипичные антипсихотические лекарственные препараты.

Figure 1. The decision tree model used for the pharmacoeconomic evaluation of the maintenance therapy in outpatients with schizophrenia. Note. КА – classical antipsychotic drugs; АА – atypical antipsychotic drugs.

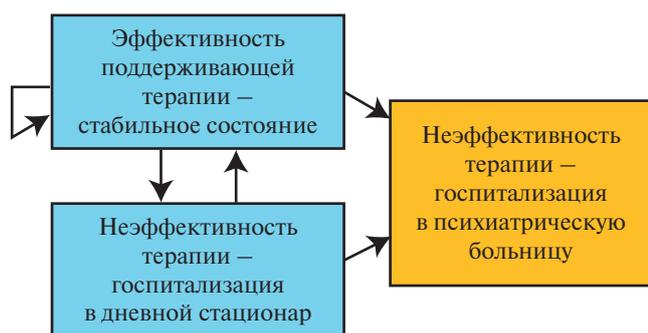


Рисунок 2. Схематическое представление последовательностей переходов в цикле Маркова при использовании различных стратегий поддерживающей терапии пациентов с шизофренией на амбулаторном этапе.

Figure 2. Schematic representation of the Markov cycle transitions in different types of maintenance therapy in outpatients with schizophrenia.

струкциям по применению [22], и наблюдение у участкового врача-психиатра, согласно порядку оказания медицинской помощи по соответствующему профилю. Терапию считали эффективной, если у пациента не отмечалось эпизодов обострения психопатологической симптоматики, требующих оказания медицинской помощи пациенту в условиях дневного стационара или в условиях психиатрического стационара полного дня, и неэффективной – в обратном случае. Длительность моделирования для применения стратегий – 6 месяцев. В случае неэффективности терапии и развития обострения в зависимости от тяжести пациент получал медицинскую помощь в условиях дневного стационара или в условиях психиатрического стационара полного дня в объеме, предусмотренном стандартами (Приказ МЗ РФ № 1421н от 24.12.2012 г. [23] и Приказ МЗ РФ № 1400н от 24.12.2012 г. [24]), который включает медикаментозную терапию, консультативно-диагностические, реабилитационно-восстановительные и иные лечебные мероприятия. Дополнительно в ходе моделирования учитывались данные о раз-

витии неврологических и не неврологических нежелательных явлений на фоне терапии ЛП оцениваемых медицинских технологий. В случае эффективности терапии пациенты входили в цикл Маркова. Предполагались следующие состояния пациента в структуре модели: стабильное состояние без потребности стационарной медицинской помощи, обострение и лечение в ДС, конечным состоянием цикла Маркова считали госпитализацию пациента в условиях ПБ. Длительность цикла – 6 мес., горизонт моделирования – 2 года. Временной промежуток в 2 года выбран в соответствии с периодом наблюдения за каждым пациентом в фармакоэпидемиологическом ретроспективном исследовании, а также вследствие планируемой оценки анализа на бюджет с долгосрочной двухлетней перспективой. В течение цикла применение ЛП каждой стратегии производилось согласно инструкциям по применению и средним дозам согласно анализу их применения, в условиях реальной клинической практики, оценка эффективности терапии фиксировалась на конец цикла. Схематическое представление модели «дерева решений» и цикла Маркова для модели амбулаторных пациентов с шизофренией приведено на **рисунках 1 и 2**.

Источники данных для математического моделирования

Демографические показатели оцениваемой когорты пациентов определены на основе ретроспективного анализа амбулаторных карт больных. Базовые характеристики пациентов для каждой из ветвей модели приведены в **таблице 1**.

Фармакоэкономическая модель анализа решений построена таким образом, что в каждой из ветвей модели проанализированы затраты и эффективность в группе из 100 пациентов, а затем для каждой из групп рассчитана стоимость лечения одного пациента.

Математическая модель определяла стоимость болезни, вероятность развития тех или иных событий в оцениваемых стратегиях терапии больных с шизофренией на амбулаторном этапе, а также анализ показателей эффективности. В **таблицах 2, 3 и 4** суммированы входные параметры модели и показатели эффективности у пациентов с шизофренией, согласно данным выполненного фармакоэпидемиологического изучения реальной клинической практики.

Таблица 1. Базовые характеристики пациентов модели.

Table 1. Patients' personal and medical data.

Характеристика / Characteristics	Показатели / Indices		P
	КА	АА	
Количество пациентов / Number of patients, n	200	175	
Средний возраст, лет M±SE / Mean age, years	41,5 (±1,54)	40,9 (±1,43)	0,32
Пол / Sex, n (%) Мужчины / males Женщины / females	82 (41,00) 118 (59,00)	74 (42,30) 101 (57,70)	0,14
Диагноз / Diagnosis	F20.00, F20.01, F20.02, F20.03		
Длительность заболевания, лет / Duration of the disease, years, M±SE	6,93±0,52	5,98±0,64	0,12
Число предшествующих госпитализаций / Number of previous hospitalizations, M±SE	2,44±0,62	1,77±0,98	0,15

Примечание. M±SE – среднее±стандартная ошибка; КА – классические антипсихотические лекарственные препараты; АА – атипичные антипсихотические лекарственные препараты.

Note. M ± SE is the mean ± standard error; KA – classical antipsychotic drugs; AA – atypical antipsychotic drugs.

Таблица 2. Показатели эффективности сравниваемых стратегий.

Table 2. Effectiveness of the treatment strategies.

Показатель эффективности / Effectiveness indices	КА	АА	P
Количество дней в год вне госпитализации / Hospitalization-free days per year	152	180	0,009
Доля пациентов в стабильном состоянии через 6 месяцев / Percentage of the “stable condition” patients after 6 months	35,6	21,7	0,008
Доля пациентов в стабильном состоянии через 12 месяцев / Percentage of the “stable condition” patients after 12 months	21,7	29,5	0,025
Доля пациентов в стабильном состоянии через 24 месяца / Percentage of the “stable condition” patients after 24 months	10,9	11,3	0,101

Примечание. КА – классические антипсихотические лекарственные препараты; АА – атипичные антипсихотические лекарственные препараты.

Note. KA – classical antipsychotic drugs; AA – atypical antipsychotic drugs.

Расчет стоимости оказания медицинской помощи по различным стратегиям.

Расчеты базировались на данных финансовых затрат на единицу объема медицинской помощи [25] и Генерального тарифного соглашения (ГТС) на 2017 г., действующих в соответствии с Правилами обязательного медицинского страхования [26]. Затраты на ЛП формировали в соответствии с Государственным реестром

предельных отпускных цен [22] или с данными фармацевтического портала «ФАРМ-индекс» [27].

Расчет стоимости основного заболевания.

Стоимость поддерживающего лечения основного заболевания на амбулаторном этапе – шизофрении вне острого эпизода – включает в себя затраты на поддерживающую терапию ЛП оцени-

Таблица 3. Состояние модели при применении стратегии с классическими антипсихотическими лекарственными препаратами.

Table 3. Simulated treatment using classical antipsychotic drugs in a group of 100 patients.

Месяц / Month	Стабильное состояние / Stable condition	Госпитализация в ДС / Stay in the daily care	Госпитализация в ПБ / Stay in the psychiatric hospital
0	100	0	0
6	35,6	21,3	43,1
12	21,7	17,4	60,9
18	15,3	10,9	73,8
24	10,9	10,8	78,3

Таблица 4. Состояние модели при применении стратегии с атипичными антипсихотическими лекарственными препаратами.

Table 4. Simulated treatment using atypical antipsychotic drugs in a group of 100 patients.

Месяц / Month	Стабильное состояние / Stable condition	Госпитализация в ДС / Stay in the daycare	Госпитализация в ПБ / Stay in the psychiatric hospital
0	100	0	0
6	44,5	25,9	29,6
12	29,5	24,0	46,5
18	18,5	17,9	63,6
24	11,3	12,5	76,2

Таблица 5. Стоимость терапии классическими антипсихотическими лекарственными препаратами.

Table 5. Cost of therapy with classical antipsychotic drugs.

ЛП (МНН)	Форма выпуска / Formulation	Средние суточные дозы, мг / Average daily dose, mg	Вероятность назначения / Probability of prescription, %	Стоимость в сутки, руб. / Daily cost, Rub
Галоперидол / Haloperidol	Раствор для внутримышечного введения [масл.] 50 мг/мл, 1 мл, амп. (5) / Solution for intramuscular administration [oil] 50 mg / ml, 1 ml, amp. (5)	1,7	5,36	141,05
Галоперидол / Haloperidol	Таблетки 5 мг, 50 шт. / Tablets 5 mg, 50 pcs	12,0	63,35	
Трифлуоперазин / Trifluoperazine	Таблетки п.о. 5 мг, 100 шт. / Tablets 5 mg, 100 pcs	10,0	16,77	
Зуклопентиксол / Zuclophenthixol	Таблетки п.о. 25 мг, 50 шт. / Tablets 25 mg, 50 pcs	25,0	5,96	
Зуклопентиксол / Zuclophenthixol	Раствор для внутримышечного введения [масл.] 200 мг/мл, 1 мл, амп (1) / Solution for intramuscular administration [oil] 200 mg / ml, 1 ml, amp. (1)	12,0	4,89	
Флуфеназин / Fluphenazine	Раствор для внутримышечного введения [масл.], 25 мг/мл, 1 мл, фл. (5) / Solution for intramuscular administration [oil] 25 mg / ml, 1 ml, vial (5)	1,2	3,67	

Примечание. ЛП – лекарственный препарат; МНН – международное непатентованное наименование; КА – классические антипсихотические лекарственные препараты.

Note. ЛП is a medicinal product; МНН is an international non-proprietary name; КА – classical antipsychotic drugs.

Таблица 6. Стоимость терапии атипичными антипсихотическими лекарственными препаратами.

Table 6. Cost of therapy with atypical antipsychotic drugs.

ЛП (МНН)	Форма выпуска / Formulation	Средние суточные дозы, мг / Average daily dose, mg	Вероятность назначения / Probability of prescription, %	Стоимость в сутки, руб. / Daily cost, Rub
АА				
Рisperидон / Risperidone	Таблетки 2 мг, №20 / Tablets 2 mg, 20 pcs	3,6	42,70	270,01
Рisperидон / Risperidone	Порошок для приготовления суспензии для в/м введения пролонгированного действия 25 мг, фл. (1) / Powder to prepare a suspension for i/m injection, prolonged action 25 mg, vial (1)	2,3	5,10	
Оланзапин / Olanzapine	Таблетки п.о. 5 мг, 28 шт. / Tablets 5 mg, 28 pcs	11,8	13,64	
Кветиапин / Quetiapine	Таблетки п.о. 50 мг, 60 шт. / Tablets 50mg, 60pcs	386,0	17,35	
Арипипразол / Aripiprazole	Таблетки 5 мг №28 / Tablets p.o. 5 mg, 28 pcs	12,5	9,98	
Сертиндол / Sertindole	Таблетки п.о. 4 мг, 30 шт. / Tablets 4 mg, 30 pcs	10,0	6,32	
Палиперидон / Paliperidone	Таблетки п.о. 6 мг, 28 / Tablets 6 mg, 28 pcs	9,0	4,89	
ААвоспроизв				
Рisperидон / Risperidone	Таблетки п.о. 4 мг, 20 шт. / Tablets 4 mg, 20 pcs	3,6	26,55	81,11
Оланзапин / Olanzapine	Таблетки п.о. 5 мг, 28 шт. / Tablets 5 mg, 28 pcs	11,8	45,45	
Кветиапин / Quetiapine	Таблетки 200 мг, №60 / Tablets 200 mg, 60 pcs	386,0	19,26	
Арипипразол / Aripiprazole	Таблетки 10 мг №15×2 // Tabl.10 mg, 15 pcs×2	12,5	8,74	
ААреферент+воспроизв				
–	–	–	–	137,78

Примечание. ЛП – лекарственный препарат; АА – атипичные антипсихотические лекарственные препараты референтные; ААвоспроизв – антипсихотические лекарственные препараты воспроизведенные; ААреферент+воспроизв – атипичные антипсихотики референтные и воспроизведенные в соотношении 30 и 70% соответственно.

Note. ЛП is a medicinal product; АА – reference atypical antipsychotic medications; ААвоспроизв – reproduced antipsychotic drugs; ААреферент+воспроизв – reference + reproduced antipsychotics in a ratio of 30% and 70%, respectively.

Таблица 7. Стоимость сопутствующей медикаментозной терапии на амбулаторном этапе.

Table 7. The cost of concomitant pharmacotherapy in outpatients.

Перечень ЛП / List of medications	Средние дозы, мг / Average dose, mg		Форма выпуска / Formulation	Курсовая стоимость в месяц, руб. / Cost of 1 course, Rub		Вероятность назначения пациенту в зависимости от стратегии / Probability of prescription, %	
	КА	АА		КА	АА	КА	АА
Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин / Brom-dihydrochlorphenylbenzodiazepine	1,00	2,00	таб. 1 мг, № 50 / Tablets 1 mg, 50 pcs	35,10	70,20	20,10	22,70
Хлопромазин / Chlorpromazine	55,00	100,00	таб. 25 мг, №10 / Tablets 25 mg, 10 pcs	823,55	1497,36	23,40	6,40
Клозапин / Clozapine	50,00	100,00	таб. 100 мг №50 / Tablets 100 mg, 50 pcs	397,64	795,29	19,70	10,65
Вальпроевая кислота / Valproic acid	500,0	1000,0	таб. 500 мг №50 / Tablets 500 mg, 50 pcs	3166,48	633,30	7,2	10,8
Карбамазепин / Carbamazepine	600,0	600,0	таб. 200 мг №50 / Tablets 200 mg, 50 pcs	109,03	109,03	8,5	10,5
Амитриптилин / Amitriptyline	75,0	50,0	таб. 25 мг №50 / Tablets 25 mg, 50 pcs	102,38	68,25	4,8	10,2
Лития карбонат / Lithium carbonate	750	750	таб. п/обол. 300 мг №50 / Coated tablets 300 mg, 50 pcs	191,60	191,60	6,3	12,9
Дулоксетин / Duloxetine	60	60	капс. 60 мг №14 / Cap 60 mg, 14 pcs	3657,69	3657,69	9,6	15,3
Тригексифенидил / Trihexiphenidyl	4,2	4,0	таб. 2 мг, №50 / Tablets 2 mg, 50 pcs	95,75	91,19	66,9	32,6

Примечание. КА – классические антипсихотические лекарственные препараты; АА – атипичные антипсихотические лекарственные препараты; ЛП – лекарственный препарат.

Note. KA – classical antipsychotic drugs; AA – atypical antipsychotic drugs; LP is a medicinal product.

ваемых стратегий, затраты на сопутствующую медикаментозную терапию, затраты на консультативную медицинскую помощь, в т.ч. амбулаторные посещения врача-психиатра согласно программе государственных гарантий. Затраты на консультативно-диагностическую помощь, реабилитацию и стационарное лечение рассчитаны на период, соответствующий длительности цикла в модели Маркова.

Расчет стоимости фармакотерапии поддерживающего лечения шизофрении представлен в **таблицах 5 и 6**. Для стратегии АА предусмотрены моделирование условий применения воспроизведенных ЛП, а также совместное присутствие референтных и воспроизведенных АА в соотношении 30 и 70%, по результатам предшествующего фармаэпидемиологического изучения соответ-

ственно, в обеспечении больных шизофренией как на госпитальном, так и амбулаторном лечении.

Расчет стоимости ЛП сопутствующей фармакотерапии на амбулаторном этапе суммированы в **таблице 7**.

Стоимость консультативной помощи для амбулаторного этапа ведения больных шизофренией составил 828,14 руб. в мес. (два посещения, стоимость – 828,14 руб.)

Стоимость оказания медицинской помощи больным в случае неэффективности терапии лекарственными средствами оцениваемых стратегий.

В случае неэффективности какой-либо из оцениваемых стратегий допускалось, что пациенту требовалась госпитализация в за-

Таблица 8. Стоимость госпитализации в дневном стационаре (ДС) и психиатрической больнице (ПБ).

Table 8. Cost of a hospital stay in the daycare (ДС) facility and in the psychiatric hospital (ПБ).

Перечень показателей / Parameters	КА	АА
Средняя длительность госпитализации, дни / Average duration of a hospital stay, days	53,5	57,5
Стоимость одного койко-дня в ДС, руб. / Cost of one bed-day in ДС, Rub	707,83	
Итоговая стоимость госпитализации в ДС, руб. / Total cost of a hospital stay in ДС, Rub	33 038,00	36 342,35
Средняя длительность госпитализации, дни / Average duration of a hospital stay, days	60,1	
Стоимость одного койко-дня в ПБ, руб. / Cost of one bed-day in ПБ, Rub	2 150,40	
Итоговая стоимость госпитализации в ПБ, руб. / Total cost of a hospital stay in ПБ, Rub	129 239,04	

Примечание. КА – классические антипсихотические лекарственные препараты; АА – атипичные антипсихотические лекарственные препараты.

Note. KA – classical antipsychotic drugs; AA – atypical antipsychotic drugs.

Таблица 9. Частота развития нежелательных явлений при использовании сравниваемых стратегий.

Table 9. The occurrence rate of adverse events with the two compared treatment strategies.

Нежелательные явления / Adverse events	КА, %	АА, %	Стоимость оказания медицинской помощи / Cost of medical assistance [21]
ЭПН, %	66,00	32,60	1 855,30
Общее количество не неврологических нежелательных явлений / Total number of non-neurological AE, %	40,00	33,00	–
Бессонница / Insomnia	26,00	6,00	1 858,80
Депрессия / Depression	11,00	16,00	6 489,90
Психомоторное возбуждение / Psychomotor agitation	1,00	4,00	2 194,20
Холинергические НЯ / Cholinergic AE	2,00	2,00	2 407,90
Увеличение массы тела / Weight gain	5,00	15,00	3 316,60
Гиперпролактинемия / Hyperprolactinemia	6,00	2,00	571,30

Примечание. КА – классические антипсихотические лекарственные препараты; АА – атипичные антипсихотические лекарственные препараты; ЭПН – экстрапирамидные нарушения; НЯ – нежелательные явления.

Note. KA – classical antipsychotic drugs; AA – atypical antipsychotic drugs; ЭПН – extrapyramidal disorders; AE – adverse events.

висимости от тяжести обострения в ДС или ПБ. Средняя длительность госпитализации в дневной стационар сформирована на основе данных фармакоэпидемиологического исследования, в психиатрический стационар – в соответствии с рекомендуемыми сроками госпитализации для больных психиатрического профиля, согласно Письму от 23 декабря 2016 года N 11-7/10/2-8304 «О формировании и экономическом обосновании территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2017 год и на плановый период 2018 и 2019 годов». Расчет стоимостей госпитализаций вследствие неэффективности поддерживающей терапии препаратами оцениваемых стратегий представлен в таблице 8.

Нежелательные явления и стоимость оказания медицинской помощи в случае их развития

Стоимость терапии, направленной на коррекцию нежелательных явлений (НЯ), возникающих на фоне применения антипсихо-

тиков оцениваемых групп для терапии шизофрении складывали из стоимости оказания дополнительной медицинской помощи в связи с развитием НЯ. При расчете затрат на коррекцию НЯ в группах сравнения исходили из того, что в большинство отмеченных в амбулаторных картах реакции относятся к легкой и средней степени тяжести (<3 степени), и таким образом требовали дополнительного амбулаторного лечения или лечения в условиях дневного стационара, что позволило сформировать затраты в соответствии с ГТС [26] по соответствующей нозологии или клиническому состоянию. Показатели безопасности применения антипсихотиков представлены в таблице 9. Частота развития нежелательных явлений определена на основании результатов фармакоэпидемиологического исследования.

Порядок расчетов не прямых затрат

Непрямые затраты учитывали только для трудоустроенных пациентов. Согласно данным первого этапа исследования, социаль-

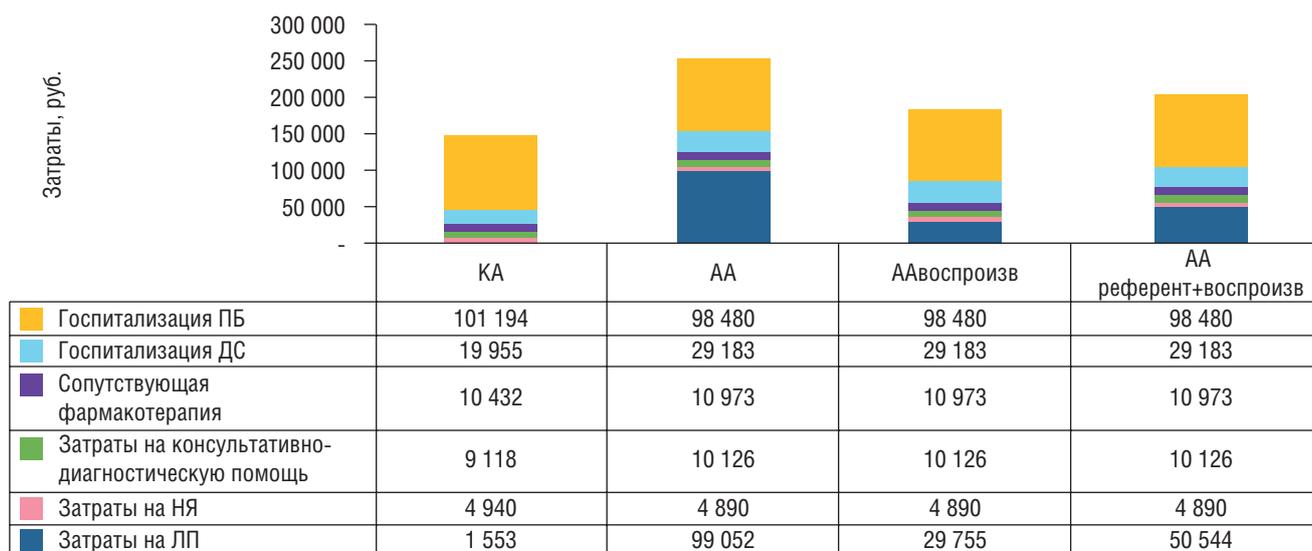


Рисунок 3. Суммарные прямые затраты на одного пациента на лечение оцениваемыми стратегиями сравнения (горизонт моделирования 24 мес.).

Примечание. ЛП – лекарственный препарат; КА – классические антипсихотические лекарственные препараты; АА – атипичные антипсихотические лекарственные препараты референтные; ААвоспроизв – антипсихотические лекарственные препараты воспроизведенные; ААреферент+воспроизв – атипичные антипсихотики референтные и воспроизведенные в соотношении 30 и 70% соответственно; ПБ – психиатрическая больница; ДС – дневной стационар; НЯ – нежелательные явления.

Figure 3. Total direct costs of the compared treatments (for the horizon of 24 months).

Note. LP is a medicinal product; KA – classical antipsychotic drugs; AA – reference atypical antipsychotic medications; AAвоспроизв – reproduced antipsychotic drugs; ААреферент+воспроизв – reference + reproduced atypical antipsychotics in a ratio of 30% and 70%, respectively; ПБ – psychiatric hospital; ДС – daycare; НЯ – adverse events.

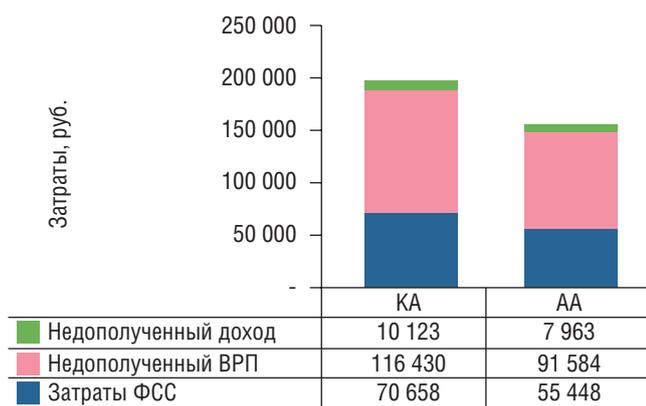


Рисунок 4. Структура не прямых затрат на одного пациента (горизонт моделирования 24 мес.).
Примечание. КА – классические антипсихотические лекарственные препараты; АА – атипичные антипсихотические лекарственные препараты референтные; ВРП – валовой региональный продукт; ФСС – Фонд социального страхования.

Figure 4. Indirect costs of the compared treatments (for the horizon of 24 months).
Note. KA – classical antipsychotic drugs; AA – reference atypical antipsychotic medications; ВРП – the gross regional product; ФСС – Social Insurance Fund.

но активными среди больных оцениваемой популяции были 15,6% вне зависимости от применяемой группы ЛП. Средний возраст пациентов целевой популяции, включенной в настоящий клинико-экономический анализ, старше 40 лет (см. табл. 1). При учете страхового стажа 8 лет и среднего возраста пациентов выборки будет сделано допущение о том, что все пациенты, входящие в исследование, относились к экономически активному населению и имели страховой стаж более 8 лет и, следовательно, получали выплаты по временной нетрудоспособности в размере 100% среднего заработка [28,29].

Результаты

Были оценены суммарные затраты при применении сравниваемых медицинских технологий на этапе поддерживающей терапии шизофрении – КА и АА. Дополнительно моделировали условия применения воспроизведенных АА для целевой группы пациентов.

Как видно из данных рисунка 3, наибольшими прямыми затратами при горизонте моделирования 24 мес. обладала стратегия применения референтных АА – 252 705 руб. Затраты при использовании КА были на 72 % меньше и составили 147 192 руб. на одного пациента. Включение в перечень лекарственного обеспечения больных шизофренией на амбулаторном этапе воспроизведенных АА приводит к снижению затрат и сокращению разницы между АА и КА. При 100% замене воспроизведенными АА референтных затраты были равны 183 408 руб., что на 24,6% выше КА, при 70% замене – 204 197 руб. с разницей с КА в 38,7%. Наибольшие различия в структуре затрат отмечались в стоимости затрат на ЛП. Стоимость поддерживающей терапии КА на 24 мес. составила 1 553 руб., затраты на ЛП при применении референтных АА были больше в 64 раза (99 052 руб.). Использование воспроизведенных АА сокращало стоимость собственно фармакотерапии, однако различия с КА оставались значительными: при 100% применении воспроизведенных АА в 19 раз (29 755 руб.), при 70% – в 32,5 раза (50 544 руб.). Также обращает на себя внимание затраты на пребывание в ДС: при поддерживающей терапии АА они были на 46% выше в сравнении с КА. Затраты между оцениваемыми медицинскими технологиями на дополнительную медицинскую помощь вследствие развития НЯ, стоимости консультативно-диагностических мероприятий и сопроводительной фармакотерапии, а также

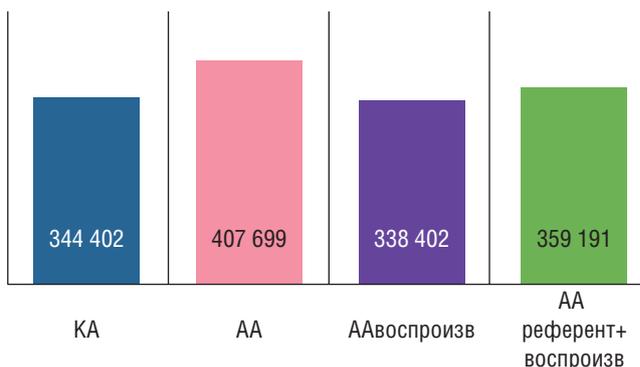


Рисунок 5. Суммарные затраты (прямые+непрямые) на одного пациента на лечение оцениваемыми стратегиями сравнения.

Примечание. КА – классические антипсихотические лекарственные препараты; АА – атипичные антипсихотические лекарственные препараты референтные; АА воспроизв – антипсихотические лекарственные препараты воспроизведенные; АА референт+воспроизв – атипичные антипсихотики референтные и воспроизведенные в соотношении 30 и 70% соответственно.

Figure 5. Total costs (direct + indirect) of the compared treatments.

Note. KA – classical antipsychotic drugs; AA – reference atypical antipsychotic medications; АА воспроизв – reproduced antipsychotic drugs; АА референт+воспроизв – the reference and reproduced atypical antipsychotics in a ratio of 30% and 70%, respectively.

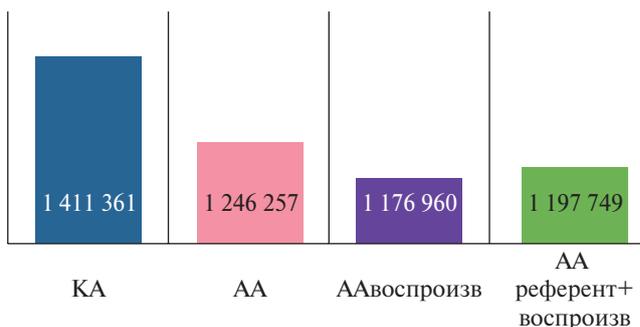


Рисунок 6. Суммарные затраты (прямые+непрямые) на лечение оцениваемыми стратегиями сравнения больных шизофренией при 100% уровне трудоустроенных.

Примечание. КА – классические антипсихотические лекарственные препараты; АА – атипичные антипсихотические лекарственные препараты референтные; АА воспроизв – антипсихотические лекарственные препараты воспроизведенные; АА референт+воспроизв – атипичные антипсихотики референтные и воспроизведенные в соотношении 30 и 70% соответственно.

Figure 6. Total costs (direct + indirect) of the compared treatments in schizophrenic patients provided 100% of them are employed.

Note. KA – classical antipsychotic drugs; AA – reference atypical antipsychotic medications; АА воспроизв – reproduced antipsychotic drugs; АА референт+воспроизв – the reference and reproduced atypical antipsychotics in a ratio of 30% and 70%, respectively.

на госпитализацию в ПБ вследствие развития обострений в течение двух лет были сравнимы по величине.

При рассмотрении величины не прямых затрат (рис. 4) в оцениваемой популяции больных шизофренией учитывалась доля трудоустроенных пациентов – 15,6%. Наибольшими непрямыми затратами при горизонте моделирования 24 мес. отличалось применение КА – 197 210 руб. Непрямые затраты при использовании всех вариантов АА была ниже на 27% и составила 154 994 руб.

При анализе суммарных затрат – прямых и не прямых (рис. 5) – меняется соотношение стоимостей применения оцениваемых стратегий: сокращается различия между КА (344 402 руб.) и референтными АА (407 699 руб.) до 18%, между КА и совместным использованием референтных и воспроизведенных АА (359 191 руб.)

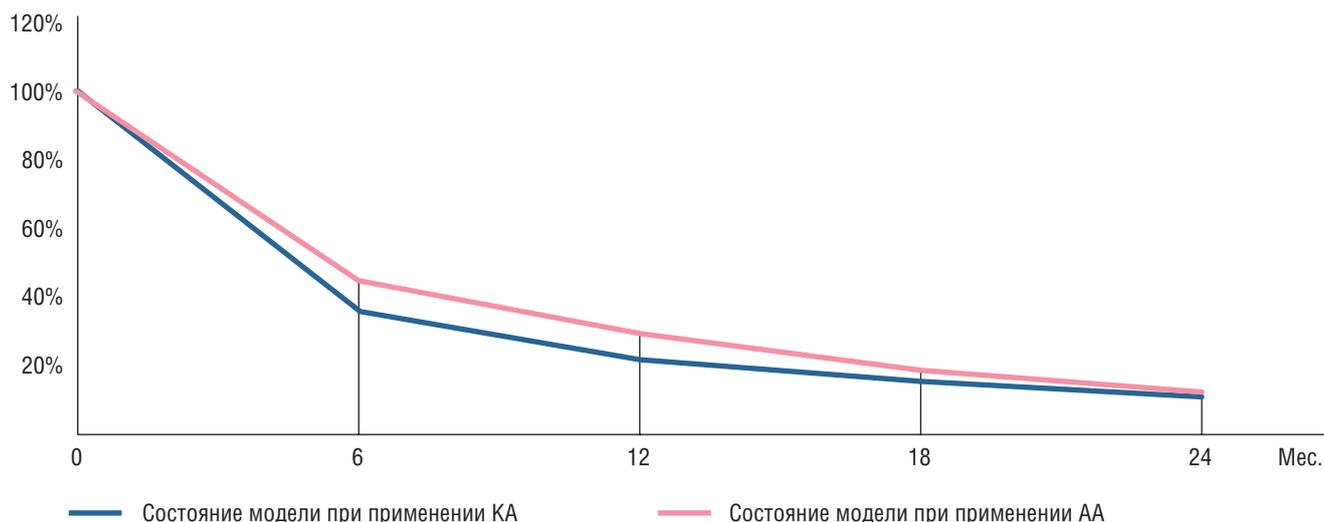


Рисунок 7. Состояние модели – стабильное состояние пациентов на поддерживающей терапии оцениваемыми стратегиями.

Примечание. KA – классические антипсихотические лекарственные препараты; AA – атипичные антипсихотические лекарственные препараты референтные.

Figure 7. The model input: patients are in stable condition on maintenance therapy with either KA or AA.

Note. KA – classical antipsychotic drugs; AA – reference atypical antipsychotic medications.

до 4%. При 100% замене воспроизведенными AA референтных отмечается уменьшение уровня затрат ниже уровня KA на 2%.

Дополнительно были изменены параметры моделирования и спрогнозированы уровни затрат при 100% трудоустроенности больных шизофренией (рис. 6). При этом происходит инверсия соотношений затрат между стратегиями KA и рассматриваемыми вариантами использования AA. Стоимость применения референтных AA становится ниже стратегии KA на 13%, AA воспроизведенных – на 20%, AA референтных и воспроизведенных – на 18%. Таким образом, применение AA демонстрирует ресурсосберегающий эффект с позиции государственного бюджета и общества в целом ввиду рассмотрения не прямых затрат со стороны социального страхования (выплаты ФСС) и со стороны пациента (неполученный доход). При этом необходимо учитывать, что для бюджета здравоохранения, когда учитываются только прямые

затраты, применение всех вариантов стратегии AA является достаточно финансово емкой медицинской технологией. Выплаты по инвалидности не принимались во внимание, так как отнесены к категории показателей социально-экономического бремени шизофрении, а не к последствиям применения одного из фармакотерапевтических подходов лечения заболевания.

Данные рисунков 7-9 демонстрируют показатели основных состояний модели. На протяжении всего периода моделирования в 24 мес. пациенты, принимающие поддерживающую терапию AA, в большей мере находились в стабильном состоянии и вне стационарного лечения в ПБ, однако для применения данной медицинской технологии характерны более частые госпитализации в ДС. При этом необходимо учитывать, что суммарно дней вне пребывания в ДС и ПБ для AA (180 дней) было значительно больше ($p=0,009$) в сравнении с KA (152 дня), что отражается, как пока-

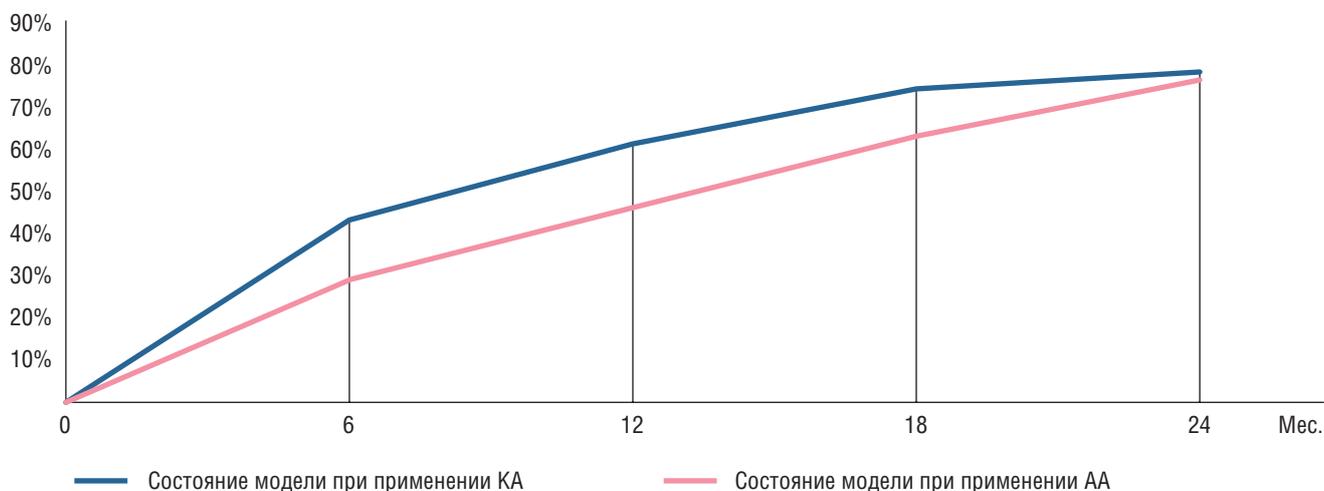


Рисунок 8. Состояние модели – госпитализация в психиатрическую больницу вследствие неэффективности поддерживающей терапии оцениваемыми стратегиями.

Примечание. KA – классические антипсихотические лекарственные препараты; AA – атипичные антипсихотические лекарственные препараты референтные; ПБ – психиатрическая больница.

Figure 8. The model input: patients are hospitalized in a psychiatric hospital due to ineffective maintenance therapy with either KA or AA.

Note. KA – classical antipsychotic drugs; AA – reference atypical antipsychotic medications; ПБ – psychiatric hospital.

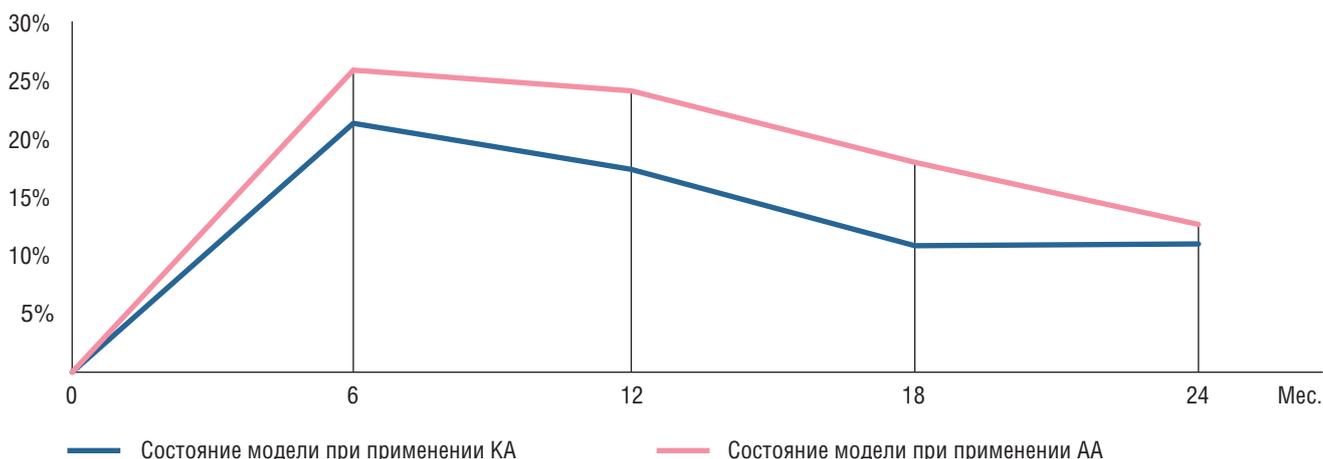


Рисунок 9. Состояние модели – госпитализация в дневной стационар вследствие неэффективности поддерживающей терапии оцениваемыми стратегиями.
 Примечание. KA – классические антипсихотические лекарственные препараты; AA – атипичные антипсихотические лекарственные препараты референтные.
Figure 9. The model input: patients are hospitalized in a daycare facility due to ineffective maintenance therapy with either KA or AA.
 Note. KA – classical antipsychotic drugs; AA – reference atypical antipsychotic medications.

зано выше, на непрямых затратах при использовании оцениваемых стратегий.

При анализе обозначенных для настоящего моделирования показателей эффективности отмечается преимущества AA в поддерживающей терапии шизофрении на амбулаторном этапе с позиции параметров «Количество дней в год вне госпитализации», «Доля пациентов в стабильном состоянии через 6 месяцев» и «Доля пациентов в стабильном состоянии через 12 месяцев». В рамках показателя эффективности «Доля пациентов в стабильном состоянии через 24 месяца» различия между стратегиями нивелируются. Таким образом, на конец периода моделирования

у больных развивается обострение заболевания вне зависимости от принимаемой поддерживающей терапии.

Был выполнен анализ «затраты-эффективность» с расчетом показателей CER (cost-effectiveness ratio), характеризующих эффективность затрат на терапию одного пациента для стратегий KA и AA при учете затрат и различных показателей эффективности, фиксируемых в определенных временных промежутках с максимальным горизонтом моделирования в 24 мес. (рис. 10-12).

При оценке показателя эффективности – доля пациентов в стабильном состоянии через 6 мес. (см. рис. 10) – показатели CER

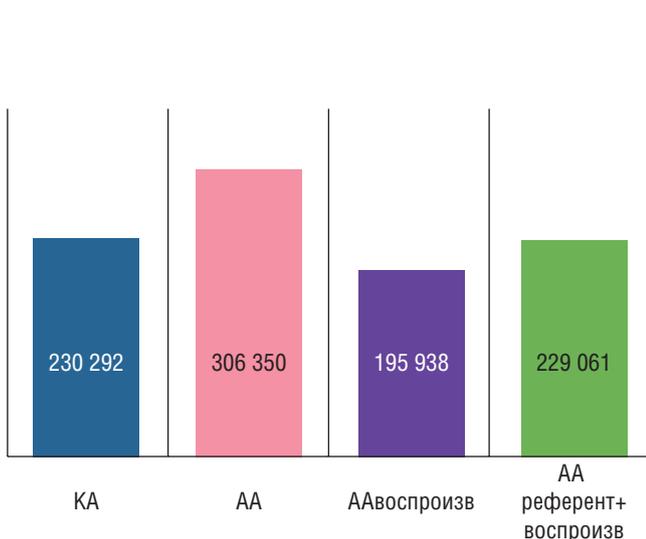


Рисунок 10. Показатель CER для критерия «Доля стабильных пациентов» в группах сравнения, горизонт моделирования 6 мес.
 Примечание. KA – классические антипсихотические лекарственные препараты; AA – атипичные антипсихотические лекарственные препараты референтные; AA воспроизв – антипсихотические лекарственные препараты воспроизведенные; AA референт+воспроизв – атипичные антипсихотики референтные и воспроизведенные в соотношении 30 и 70% соответственно.

Figure 10. CER estimate for the «Percentage of stable patient» criterion in the groups of comparison as simulated for the horizon of 6 months.
 Note. KA – classical antipsychotic drugs; AA – reference atypical antipsychotic medications; AA воспроизв – reproduced antipsychotic drugs; AA референт+воспроизв – the reference and reproduced atypical antipsychotics in a ratio of 30% and 70%, respectively.

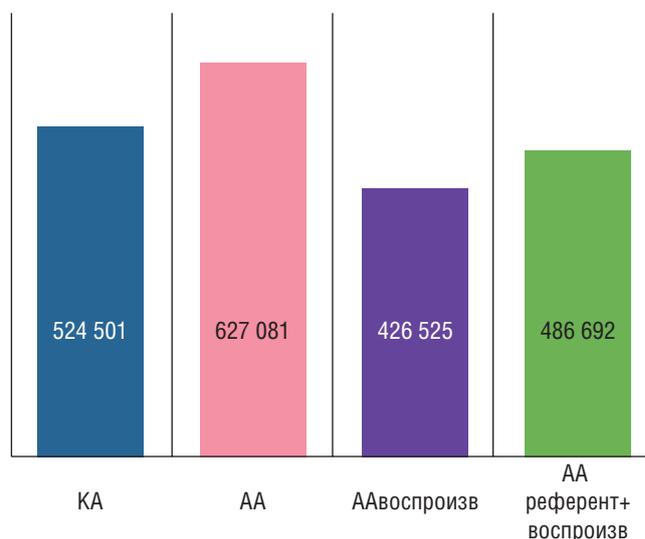


Рисунок 11. Показатель CER для критерия «Доля стабильных пациентов» в группах сравнения, горизонт моделирования 12 мес.
 Примечание. KA – классические антипсихотические лекарственные препараты; AA – атипичные антипсихотические лекарственные препараты референтные; AA воспроизв – антипсихотические лекарственные препараты воспроизведенные; AA референт+воспроизв – атипичные антипсихотики референтные и воспроизведенные в соотношении 30 и 70% соответственно.

Figure 11. CER estimate for the «Percentage of stable patients» criterion in the groups of comparison as simulated for the horizon of 12 months.
 Note. KA – classical antipsychotic drugs; AA – reference atypical antipsychotic medications; AA воспроизв – reproduced antipsychotic drugs; AA референт+воспроизв – the reference and reproduced atypical antipsychotics in a ratio of 30% and 70%, respectively.

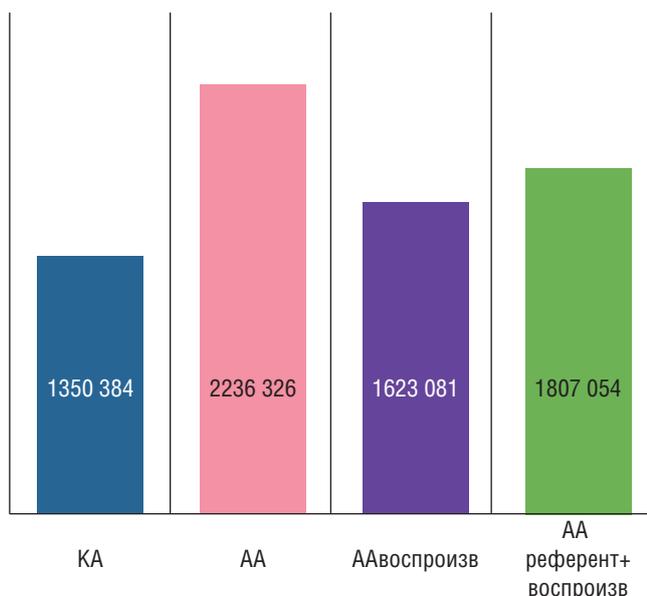


Рисунок 12. Показатель CER для критерия «Доля стабильных пациентов» в группах сравнения, горизонт моделирования 24 мес.

Примечание. KA – классические антипсихотические лекарственные препараты; AA – атипичные антипсихотические лекарственные препараты референтные; AAвоспроизв – антипсихотические лекарственные препараты воспроизведенные; AAреферент+воспроизв – атипичные антипсихотики референтные и воспроизведенные в соотношении 30 и 70% соответственно.

Figure 12. CER estimate for the «Percentage of stable patients» criterion in the groups of comparison as simulated for the horizon of 24 months.
Note. KA – classical antipsychotic drugs; AA – reference atypical antipsychotic medications; AAвоспроизв – reproduced antipsychotic drugs; AAреферент+воспроизв – the reference and reproduced atypical antipsychotics in a ratio of 30 and 70%, respectively.

для стратегий KA и AA, а также вариантом AAвоспроизв и AAреферент+воспроизв составили 230 292 руб., 306 350 руб., 195 938 руб. и 229 061 руб. соответственно. Таким образом, отмечается наибольшая эффективность затрат при использовании AA в условиях 100% замены им референтных ЛП при совместном использовании референтных и воспроизведенных AA в соотношении 30 и 70% соответственно, эффективность затрат сравнима с использованием KA. Наибольший по величине CER характерен для поддерживающей терапии в течение 6 мес. референтными AA. Подобная тенденция сохраняется при продлении горизонта моделирования до 12 мес. с точки зрения критерия эффективности «доля стабильных пациентов» (см. рис. 11).

С увеличением периода наблюдения и расширении границ горизонта моделирования до 24 мес. (см. рис. 12) соотношение показателей CER между оцениваемыми стратегиями кардинально меняется: наименьшая величина наблюдается для KA – 1 350 384 руб., далее по возрастающей для воспроизведенных AA – 1 623 081, для AA референтных и воспроизведенных при применении в известном соотношении – 1 807 054 руб., для референтных AA – 2 236 326 руб. Таким образом, нивелируется эффективность затрат для воспроизведенных AA при различных вариантах их применения в поддерживающей терапии шизофрении с увеличением периода наблюдения и в соответствии с этим горизонта моделирования. Стратегия референтных AA ни на одном из анализируемых временных промежутков не продемонстрировала экономической целесообразности применения в сравнении с KA в поддерживающей терапии шизофрении с точки зрения показателя эффективности «доля пациентов в стабильном состоянии».

При оценке показателя эффективности – количество дней в год вне госпитализации (рис. 13 и 14) – показатели CER для стратегий

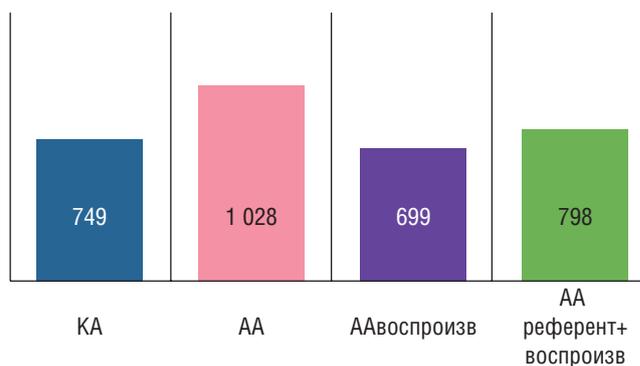


Рисунок 13. Показатель CER для критерия «Количество дней в год вне госпитализации в ДС и ПБ» в группах сравнения, горизонт моделирования 12 мес.

Примечание. ДС – дневной стационар; ПБ – психиатрическая больница; KA – классические антипсихотические лекарственные препараты; AA – атипичные антипсихотические лекарственные препараты референтные; AAвоспроизв – антипсихотические лекарственные препараты воспроизведенные; AAреферент+воспроизв – атипичные антипсихотики референтные и воспроизведенные в соотношении 30 и 70% соответственно.

Figure 13. CER estimate for the «Number of hospital-free days per year» criterion in the groups of comparison as simulated for the horizon of 12 months.

Note. ДС – daycare facility; ПБ – psychiatric hospital; KA – classical antipsychotic drugs; AA – reference atypical antipsychotic medications; AAвоспроизв – reproduced antipsychotic drugs; AAреферент+воспроизв – the reference and reproduced atypical antipsychotics in a ratio of 30 and 70%, respectively.

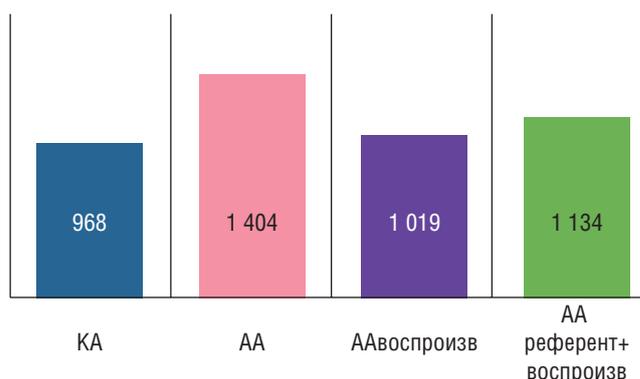


Рисунок 14. Показатель CER для критерия «Количество дней в год вне госпитализации в ДС и ПБ» в группах сравнения, горизонт моделирования 24 мес.

Примечание. ДС – дневной стационар; ПБ – психиатрическая больница; KA – классические антипсихотические лекарственные препараты; AA – атипичные антипсихотические лекарственные препараты референтные; AAвоспроизв – антипсихотические лекарственные препараты воспроизведенные; AAреферент+воспроизв – атипичные антипсихотики референтные и воспроизведенные в соотношении 30 и 70% соответственно.

Figure 14. CER estimate for the «Number of hospital-free days per year» criterion in the groups of comparison as simulated for the horizon of 24 months.

Note. ДС – daycare facility; ПБ – psychiatric hospital; KA – classical antipsychotic drugs; AA – reference atypical antipsychotic medications; AAвоспроизв – reproduced antipsychotic drugs; AAреферент+воспроизв – the reference and reproduced atypical antipsychotics in a ratio of 30 and 70%, respectively.

KA и AA, а также вариантом AAвоспроизв и AAреферент+воспроизв составили: при горизонте моделирования 12 мес. – 749 руб., 1 028 руб., 699 руб. и 798 руб. соответственно, при горизонте моделирования в 24 мес. – 968 руб., 1 404 руб., 1 019 руб. и 1 134 руб. соответственно. Таким образом, отмечается наибольшая эффективность затрат при использовании воспроизведенных AA в поддерживающей терапии больных шизофренией с точки зрения достижения суммарного количества дней вне ДС и ПБ при горизонте моделирования в 12 мес.

Таблица 10. Результаты анализа влияния на бюджет с горизонтом моделирования 24 месяца.

Table 10. The results of the budget impact analysis simulated for the horizon of 24 months.

Сумма затрат при применении для:	100% пациентов получают терапию	60% пациентов получают терапию	30% пациентов получают терапию
	Суммарные затраты в рублях		
КА	147 191 868	88 315 121	44 157 560
АА	252 704 847	151 622 908	75 811 454
ААвоспроизв	183 408 160	110 044 896	55 022 448
ААреферент+воспроизв	204 197 105	122 518 263	61 259 131
Экономия затрат при применении КА в сравнении с:			
АА	105 512 979	63 307 787	31 653 894
ААвоспроизв	36 216 292	21 729 775	10 864 887
ААреферент+воспроизв	57 005 237	34 203 142	17 101 571
Число дополнительно пролеченных пациентов в сравнении с:			
АА	717	430	215
ААвоспроизв	246	148	74
ААреферент+воспроизв	387	232	116

Примечание. ЛП – лекарственный препарат; КА – классические антипсихотические лекарственные препараты; АА – атипичные антипсихотические лекарственные препараты референтные; ААвоспроизв – антипсихотические лекарственные препараты воспроизведенные; ААреферент+воспроизв – атипичные антипсихотики референтные и воспроизведенные в соотношении 30 и 70% соответственно.

Note. ЛП – a medicinal product; КА – classical antipsychotic drugs; АА – reference atypical antipsychotic medications; ААвоспроизв – reproduced antipsychotic drugs; ААреферент+воспроизв – the reference and reproduced atypical antipsychotics in a ratio of 30% and 70%, respectively.

При увеличении горизонта моделирования до 24 мес. относительно критерия эффективности – количество дней в год вне госпитализации в ДС и ПБ – соотношение между показателями эффективности затрат меняется: показатель CER наименьшим оказывается для стратегии с применением КА – 968 руб. В итоге применение АА в условиях терапии только референтными или только воспроизведенными ЛП, а также при совместном присутствии в перечне лекарственного обеспечения больных шизофренией на амбулаторном этапе референтных и воспроизведенных АА отличается меньшей экономической целесообразностью и эффективностью в сравнении с использованием КА.

Анализ чувствительности

Вероятностный анализ чувствительности выполняли путем многократного одновременного изменения таких показателей, как эффективность, а также стоимости лекарственных ЛП оцениваемых стратегий. Анализ чувствительности подтвердил результаты, полученные в основном сценарии.

Анализ влияния на бюджет

Были рассчитаны затраты бюджета здравоохранения при применении ЛП оцениваемых стратегий в поддерживающей терапии больных параноидной шизофренией с горизонтом моделирования 24 мес. на амбулаторном этапе (табл. 10). В расчет входили прямые затраты, связанные с применением стратегий сравнения, и учитывалась эффективность каждой из стратегий. Разница в суммарных прямых затратах определялась как экономия при применении той или иной стратегии. Рассчитывалось число пациентов, которое возможно пролечить на сохраненные средства. Были рассчитаны затраты при лечении 1 000 пациентов разными стратегиями и рассмотрено три случая: 100% пациентов получают КА, 60 и 30% пациентов по отношению к стратегии – АА в различных вариациях. В результате при сравнении как со стратегией АА, так и со стратегией ААвоспроизв и ААреферент+воспроизв использование КА является более предпочтительной стратегией для финансирования здравоохранения с точки зрения анализа «влияние на бюджет»: использование КА у 100% больных шизофренией

в течение двух лет позволяет сохранить значительные средства бюджета – до 105 512 979 руб. относительно АА с использованием референтных ЛП, до 36 216 292 руб. относительно ААвоспроизв и до 57 005 237 руб. относительно АА с совместным применением референтных и воспроизведенных ЛП, что может дополнительно обеспечить терапией до 717, 246 или 387 пациентов соответственно. При экстраполяции данных с горизонта моделирования 90 дней на 12 мес. дополнительное количество пролеченных пациентов оценивается в 527, 204 и 301 соответственно. Сокращение доли КА в лекарственном обеспечении больных шизофренией на амбулаторном этапе нивелирует экономический эффект их применения: к примеру, терапия лишь 30% пациентов позволит дополнительно пролечить значительное меньшее количество пациентов – 215, 74 и 116 в течение двух лет, или 113, 37 и 88 в год соответственно ранее приведенному порядку стратегий.

Обсуждение

Противорецидивная поддерживающая фармакотерапия больных с шизофренией – основной способ достижения главных целей лечения таких пациентов: улучшения качества жизни и уровня функционирования, обеспечения процесса выздоровления до максимально возможного уровня [3,4]. Принимая во внимание значительное социально-экономическое бремя рассматриваемого заболевания [4-8], важно располагать данными об экономических последствиях применения того или иного класса ЛП в терапии пациентов и возможных способов снижения стоимости их ведения на всех этапах оказания медицинской помощи, в т.ч. и амбулаторном.

Выполнено клинко-экономическое моделирование для оценки последствий применения основных групп ЛП в терапии шизофрении – КА и АА, в т.ч. и с включением в анализ использования воспроизведенных АА. В основе исследования – эпидемиологические данные реальной клинической практики, полученные в психоневрологических диспансерах г. Санкт-Петербурга. По данным разработанной фармакоэкономической модели определены стоимость ведения больных шизофренией с точки зрения бюджета здравоохранения и с позиции общества, целесообразность и эффектив-

ность наблюдаемых затрат для различных временных промежутков – 6, 12 и 24 мес.

По результатам проведенного анализа, все рассмотренные варианты стратегий с применением АА являлись более ресурсоемкими медицинскими технологиями в сравнении с КА для бюджета здравоохранения. Внедрение в клиническую практику воспроизведенных АА даже при условиях 100% замены ими референтных ЛП не приводит к сокращению затрат ниже уровня КА. Однако наблюдается уменьшение разницы по отношению к КА в стоимости ведения больных на амбулаторном этапе с 72 до 25%. Основным вклад в различия затрат между стратегиями вносит стоимость ЛП для поддерживающего лечения: фармакотерапия АА в течение двух лет наблюдений дороже фармакотерапии КА в 64 раза в случае использования референтных препаратов, в 19 раз – в случае применения воспроизведенных АА при условии их 100% замены референтных антипсихотиков.

При оценке показателей эффективности затрат выявлена тенденция корреляции показателей эффективности и целесообразности применения АА с горизонтом моделирования. В отношении показателя эффективности «доля стабильных пациентов» при горизонтах моделирования 6 и 12 мес. применение воспроизведенных АА отличается большей экономической эффективностью и целесообразностью в сравнении с КА. При увеличении периода наблюдения до 24 мес. описанный эффект теряется и наименьший показатель CER характерен для КА. При всех рассматриваемых горизонтах моделирования стратегия использования референтных АА обладала наименьшей эффективностью затрат, демонстрируя высокие значения показателя CER. Для показателя эффективности «количество дней в год вне госпитализации в ДС и ПБ» применение АА отличалось большей эффективностью затрат только в условиях 100% применения воспроизведенных АА и при горизонте моделирования в 12 мес., при этом по отношению к стратегиям референтных АА и АА при совместном использовании референтных и воспроизведенных ЛП применение КА оставалось более экономически рациональным вне зависимости от длительности наблюдения.

Таким образом, длительность поддерживающей терапии АА более года экономически нецелесообразна ввиду отсутствия клинических преимуществ в ведении пациентов с шизофренией, позволяющих продемонстрировать рациональность наблюдаемых затрат. В течение первого года поддерживающей терапии применение АА можно назвать экономически целесообразным только при условии использования воспроизведенных ЛП на уровне замены референтных АА в лекарственном обеспечении больных шизофренией на амбулаторном этапе не ниже 70%.

Несмотря на демонстрацию экономической эффективности и целесообразности для некоторых условий настоящего моделирования, на протяжении всего периода наблюдения в 24 мес. стратегия использования АА оставалась ресурсоемкой и затратной для бюджета здравоохранения. Проведенный анализ влияния на бюджет определяет применение АА как менее предпочтительную медицинскую технологию в сравнении с использованием КА в поддерживающей терапии больных шизофренией ввиду того, что лечение АА требует привлечения значительных средств бюджета здравоохранения с потерей возможности оказать медицинскую помощь дополнительному количеству пациентов. С точки зрения анализа влияния на бюджет применение КА является ресурсосберегающей стратегией в терапии больных шизофренией на амбулаторном этапе. Уровень экономии бюджетных средств зависит

от широты применения медицинской технологии: долю КА в лекарственном обеспечении больных шизофренией на амбулаторном этапе целесообразно сохранять не ниже 60%.

Дополнительный анализ не прямых затрат привел к изменению в соотношении стоимостей ведения больных шизофренией оцениваемыми стратегиями поддерживающей терапии. При рассмотрении суммарных затрат – прямых и не прямых – для популяции, включенной в настоящее исследование с уровнем трудоустроенности 15,6%, использование воспроизведенных АА (при 100% уровне замены референтных) оказывается по стоимости ниже терапии КА, при этом референтные АА и совместное применение референтных и воспроизведенных АА остаются наиболее дорогостоящими медицинскими технологиями. При моделируемом уровне занятости больных шизофренией в 100% все варианты использования АА становятся менее затратными стратегиями в сравнении с КА. Таким образом, с позиции государства и общества в целом применение АА у социально активных трудоустроенных пациентов является экономически оправданным и целесообразным.

В итоге проведенное фармакоэкономическое моделирование позволяет определить экономически рациональные возможности применения обоих классов антипсихотиков и спрогнозировать необходимый уровень распределения их долей в лекарственном обеспечении больных шизофренией на амбулаторном этапе: к примеру, не менее 15,6% для АА с целью терапии трудоустроенных пациентов; сохранение охвата лечением КА на уровне не менее 60% для оптимального ресурсосберегающего эффекта их использования; демонстрация экономической целесообразности применения АА при замене референтных воспроизведенными в объеме не менее 70% (при условии их сравнимой эффективности и безопасности).

Выводы:

1. Терапия АА является более ресурсоемкой медицинской технологией в сравнении с КА для бюджета здравоохранения в лечении пациентов с шизофренией.
2. Внедрение в клиническую практику воспроизведенных АА даже при условии 100% замены ими референтных ЛП не приводит к сокращению затрат ниже уровня КА.
3. При оценке показателей эффективности затрат выявлена тенденция корреляции показателей эффективности и целесообразности применения АА с длительностью горизонта моделирования.
4. Длительность поддерживающей терапии АА более года экономически нецелесообразна ввиду отсутствия клинических преимуществ в ведении пациентов с шизофренией, позволяющих продемонстрировать рациональность наблюдаемых затрат.
5. С точки зрения анализа влияния на бюджет, применение КА является ресурсосберегающей стратегией в терапии больных шизофренией на амбулаторном этапе.
6. При моделируемом уровне занятости больных шизофренией в 100% случаев все варианты использования АА становятся менее затратными стратегиями в сравнении с КА.
7. С позиции государства и общества в целом применение АА у социально активных трудоустроенных пациентов является экономически оправданным и целесообразным.
8. Планирование лекарственного обеспечения больных шизофренией на амбулаторном этапе требует рационального соотношения между классами антипсихотиков в целях оптимизации дополнительной нагрузки на бюджет здравоохранения.

Литература:

1. Краснов В.Н., Гурович И.Я. Клиническое руководство: Модели диагностики и лечения психических и поведенческих расстройств. М. 1999; 224 с.
2. Мосолов С.Н., Калинин В.В., Еремин А.В. Сравнительная эффективность и переносимость нового поколения антипсихотических средств при лечении обострений шизофрении. Новые достижения в терапии психических заболеваний. М. 2002; 82-94.
3. Краснов В.Н., Гурович И.Я., Мосолов С.Н., Шмуклер А.Б. Психиатрическая помощь больным шизофренией. Клиническое руководство. М. 2007; 260 с.
4. Гурович И.Я., Любов Е.Б. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика в психиатрии. М. 2003; 264 с.
5. Гурович И.Я., Любов Е.Б., Козырев В.Н и др. Стоимостный анализ бремени шизофрении в России. Социальная и клиническая психиатрия. 2002;12 (3): 46-55.
6. Rise D.P. Economic burden of mental disorders in the USA. *Econom.Neurosc.* 1999; I: 40-44.
7. Ястребов В.С., Солохина Т.А., Шевченко Л.С., Митихин В.Г., Творогова Н.А., Харьковская Т.Л. Экономическая оценка масштаба вложений и потерь вследствие психических заболеваний: методология исследования и социально-экономический прогноз последствий. Социальная и клиническая психиатрия. 2009; 19 (4): 21-28.
8. Любов Е.Б. Социально-экономическое бремя шизофрении. Социальная и клиническая психиатрия. 2012; 2 (2): 100-108.
9. Oliva-Moreno J., Lypez-Bastida J. et al. The costs of schizophrenia in Spain. *Eur. J. Health Econ.* 2006; 7: 182-188.
10. Jacobson L., Jonasson M., Lindblom Y. et al. The societal cost of schizophrenia in Sweden. 15 annual meeting of the International Society for Pharmacoeconomic and Outcomes Research (ISPOR). Washington. May 15-19, 2010.
11. Salize H.J. et al. Cost of treatment of schizophrenia in six European countries. *Schizophr. Res.* 2009; 111: 70-77.
12. Janicak P. G. The CATIE study and its implications antipsychotic drug use. *Essent Psychopharmacol.* 2006; 7: 53-63.
13. Kahn R.S. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia an schizophreniform disorder: an open randomized clinical trial. *Lancet.* 2008; 371-1085-97.
14. Davis J.M. et al. A meta-analysis of efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2003; 60: 733-759.
15. Newton A.S. Antipsychotics in adult with schizophrenia: comparative effectiveness of first-generation versus second-generation medications a systematic review and meta-analysis. *Ann. Int. Med.* 2012; 157: 498-511.

References:

1. Krasnov V. N., Gurovich I. Ya. Clinical guidelines: models for the diagnosis and treatment of mental and behavioural disorders [*Klinicheskoe rukovodstvo: Modeli diagnostiki i lecheniya psikhicheskikh i povedencheskikh rasstroistv* (in Russian)]. Moscow. 1999; 224 s.
2. Mosolov S. N., Kalinin V. V., Eremin A. V. Comparative effectiveness and tolerance of a new generation of antipsychotics in the treatment of exacerbations of schizophrenia. New achievements in the treatment of mental illness [*Sravnitel'naya effektivnost' i perenosimost' novogo pokoleniya antipsikhoticheskikh sredstv pri lechenii obostrenii shizofrenii. Novye dostizheniya v terapii psikhicheskikh zabolevaniy* (in Russian)]. Moscow. 2002; 82-94.
3. Krasnov V. N., Gurovich I. Ya., Mosolov S. N., Shmukler A. B. Psychiatric care for schizophrenia patients. Clinical guideline

16. Об утверждении отраслевого стандарта «Клинико-экономические исследования. Общие положения»: приказ №163 Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 27.05.2011.
17. Авксентьева М.А., Герасимов Б.В., Сура М.В. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управления качеством медицинской помощи). Под ред. П.А. Воробьева. М. 2004; 404 с.
18. Белоусов Ю.Б. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств. М. 2000; 579 с.
19. Основные понятия в оценке медицинских технологий: методическое пособие. Под ред. А.С. Колбина, С.К. Зырянова, Д.Ю. Белоусова. М. 2013; 42 с.
20. Walley T., Hayscox A., Boland A. *Pharmacoeconomics*. Elsevier Health Sciences. 2004. 216 с.
21. Josephine A. Mauskopf. et al. Principles of Good Practice for Budget Impact Analysis: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices – Budget Impact Analysis. *Value in Health.* 2007; 10 (5); 336-347.
22. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Дата обращения: 30.08.2017 г.
23. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 декабря 2012 г. N 1421н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при шизофрении, подострой фазе в условиях дневного стационара».
24. Приказ Минздрава РФ от 24 декабря 2012 г. N 1400н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при шизофрении, острой (подострой) фазе с затяжным течением и преобладанием социально-реабилитационных проблем».
25. Постановление Правительства РФ от 19.12.2016 N 1403 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2017 год и на плановый период 2018 и 2019 годов».
26. Официальный сайт Территориального фонда ОМС Санкт-Петербурга. URL: <http://www.spboms.ru/>. Дата обращения: 10.09.2017 г.
27. Российский фармацевтический портал «ФАРМ-индекс». URL: <https://www.pharmindex.ru/>. Дата обращения: 31.08.2017 г.
28. Федеральный закон от 29.12.2006 N 255-ФЗ (ред. от 03.12.2011) «Об обязательном социальном страховании на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством».
29. Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по г. Санкт-Петербургу и Ленинградской области, официальный сайт. URL: <http://petrostat.gks.ru/>. Дата обращения: 10.01.2017 г.

[*Psikhiatricheskaya pomoshch' bol'nym shizofreniei. Klinicheskoe rukovodstvo* (in Russian)]. Moscow. 2007; 260 s.

4. Gurovich I. Ya., Lyubov E. B. Pharmacoeconomics and pharmacoeconomics in psychiatry [*Farmakoepidemiologiya i farmakoekonomika v psikhiiatrii* (in Russian)]. Moscow. 2003; 264 s.
5. Gurovich I. Ya., Lyubov E. B., Kozыrev V. N. et al. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiiatriya* (in Russian). 2002; 12 (3): 46-55.
6. Rise D.P. Economic burden of mental disorders in the USA. *Econom.Neurosc.* 1999; I: 40-44.
7. Yastrebov V. S., Solokhina T. A., Shevchenko L. S., Mitikhin V. G., Tvorogova N. A., Khar'kova T. L. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiiatriya* (in Russian). 2009; 19 (4): 21-28.
8. Lyubov E. B. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiiatriya* (in Russian). 2012; 2 (2): 100-108.

9. Oliva-Moreno J., Lypez-Bastida J. et al. The costs of schizophrenia in Spain. *Eur. J. Health Econ.* 2006; 7: 182-188.
10. Jacobson L., Jonasson M., Lindblom Y. et al. The societal cost of schizophrenia in Sweden. 15 annual meeting of the International Society for Pharmacoeconomic and Outcomes Research (ISPOR). Washington. May 15-19, 2010.
11. Salize H.J. et al. Cost of treatment of schizophrenia in six European countries. *Schizophr. Res.* 2009; 111: 70-77.
12. Janicak P.G. The CATIE study and its implications antipsychotic drug use. *Essent Psychopharmacol.* 2006; 7: 53-63.
13. Kahn R.S. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomized clinical trial. *Lancet.* 2008; 371:1085-97.
14. Davis J.M. et al. A meta-analysis of efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2003; 60: 733-759.
15. Newton A.S. Antipsychotics in adult with schizophrenia: comparative effectiveness of first-generation versus second-generation medications a systematic review and meta-analysis. *Ann. Int. Med.* 2012; 157: 498-511.
16. On approval of the industry standard "Clinical and economic research. General provisions": order No. 163 of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 27.05.2011 [*Ob utverzhdenii otraslevogo standarta «Kliniko-ekonomicheskie issledovaniya. Obshchie polozheniya»: prikaz №163 Ministerstva Zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii ot 27.05.2011* (in Russian)].
17. Avksent'eva M.A., Gerasimov B.V., Sura M.V. Clinical and economic analysis (evaluation, selection of medical technologies and quality management of medical care). Ed. by P. A. Vorobyov [*Kliniko-ekonomicheskii analiz (otsenka, vybor meditsinskikh tekhnologii i upravleniya kachestvom meditsinskoi pomoshchi). Pod red. P.A. Vorob'eva* (in Russian)]. Moscow. 2004; 404 s.
18. Belousov Yu.B. Planning and conducting clinical trials of drugs [*Planirovanie i provedenie klinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv* (in Russian)]. Moscow. 2000; 579 s.
19. The main concepts in the evaluation of medical technologies: Handbook. Under. edited by A. S. Kolbin, Zyryanov S. K., Belousov D. Yu. [*Osnovnye ponyatiya v otsenke meditsinskikh tekhnologii: metodicheskoe posobie. Pod. red. A. S. Kolbina, S. K. Zyryanova, D. Yu. Belousova* (in Russian)]. Moscow. 2013; 42 s.
20. Walley T., Haycox A., Boland A. Pharmacoeconomics. Elsevier Health Sciences. 2004. 216 s.
21. Josephine A. Mausekopf. et al. Principles of Good Practice for Budget Impact Analysis: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices – Budget Impact Analysis. *Value in Health.* 2007; 10 (5); 336-347.
22. State register of medicines. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Accessed: 30.08.2017 g.
23. The order of the Ministry of health of the Russian Federation of December 24, 2012 N 1400N "about the approval of the standard of specialized medical care at schizophrenia, the acute (subacute) phase with the protracted course and prevalence of social and rehabilitation problems" [*Prikaz Ministerstva Zdravookhraneniya RF ot 24 dekabrya 2012 g. N 1421n «Ob utverzhdenii standarta spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi pri shizofrenii, podostroi faze v usloviyakh dnevnogo statsionara»* (in Russian)].
24. The order of the Ministry of health of the Russian Federation of December 24, 2012 N 1400N "About the approval of the standard of specialized medical care at schizophrenia, the acute (subacute) phase with the protracted course and prevalence of social and rehabilitation problems" [*Prikaz Minzdrava RF ot 24 dekabrya 2012 g. N 1400n «Ob utverzhdenii standarta spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi pri shizofrenii, ostroi (podostroi) faze s zatyazhnym techeniem i preobladaniem sotsial'no-reabilitatsionnykh problem»* (in Russian)].
25. The order of the Government of the Russian Federation of 19.12.2016 N 1403 "about the Program of the state guarantees of free rendering medical care to citizens for 2017 and on planning period 2018 and 2019" [*Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 19.12.2016 N 1403 «O Programme gosudarstvennykh garantii besplatnogo okazaniya grazhdanam meditsinskoi pomoshchi na 2017 god i na planovyi period 2018 i 2019 godov»* (in Russian)].
26. Official site of Territorial Fund OMS of St.-Petersburg. URL: <http://www.spboms.ru/>. Accessed: 10.09.2017 g.
27. Russian pharmaceutical portal "PHARM-index". URL: <https://www.pharmindex.ru/>. Accessed: 31.08.2017 g.
28. The Federal law of 29.12.2006 N 255-FZ (edition of 03.12.2011) "about obligatory social insurance in case of temporary disability and in connection with motherhood" [Federal'nyi zakon ot 29.12.2006 N 255-FZ (red. ot 03.12.2011) «Ob obyazatel'nom sotsial'nom strakhovanii na sluchai vremennoi netrudosposobnosti i v svyazi s materinstvom» (in Russian)].
29. Territorial authority of the Federal state statistics service of St. Petersburg and Leningrad region, official website. URL: <http://petrostat.gks.ru/>. Accessed: 10.01.2017 g.

Сведения об авторах:

Вилюм Ирина Александровна – врач-клинический фармаколог, Санкт-Петербургский государственный университет, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, Санкт-Петербургский государственный университет; ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. E-mail: i-velum@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5132-2873.

Андреев Борис Владимирович – д.м.н., профессор зав. кафедрой фармакологии Санкт-Петербургского государственного университета; врач-клинический фармаколог СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница №1 им. П.П. Кащенко. E-mail: bandreev1947@list.ru. ORCID: 0000-0001-5982-5523.

Балыкина Юлия Ефимовна – к.ф.-м.н., доцент кафедры математического моделирования энергетических систем, факультет Прикладной математики – процессов управления, Санкт-Петербургский государственный университет. E-mail: julia.balykina@gmail.com. ORCID: 0000-0003-2141-0440.

Проскурин Максим Александрович – специалист кафедры математического моделирования энергетических систем, факультет прикладной математики – процессов управления, Санкт-Петербургский государственный университет. E-mail: proskurin.m@gmail.com. ORCID: 0000-0002- 9468-0953.

About the authors:

Vilyum Irina Aleksandrovna – MD, Clinical Pharmacologist, High Medical Technologies Clinic, Pirogov Saint-Petersburg State University; Assistant Professor, Department of Clinical Pharmacology and Evidence-based Medicine, First St. Petersburg State Medical University. E-mail: i-velum@yandex.ru. ORCID – 0000-0002-5132-2873.

Andreev Boris Vladimirovich – MD, Professor & Chair, Department of Pharmacology, St. Petersburg State University; Clinical Pharmacologist, Kashchenko Psychiatric Hospital №1, St. Petersburg. E-mail: bandreev1947@list.ru. ORCID: 0000-0001-5982-5523.

Balykina Yuliya Efimovna – PhD (Physics & Math), Associate Professor, Department of Mathematical Modeling of Energy Systems, Faculty of Applied Mathematics and Control Processes, St. Petersburg State University. E-mail: julia.balykina@gmail.com. ORCID: 0000-0003-2141-0440.

Proskurin Maksim Alexandrovich – Researcher, Department of Mathematical Modeling of Energy Systems, Faculty of Applied Mathematics and Control Processes, St. Petersburg State University. E-mail: proskurin.m@gmail.com. ORCID: 0000-0002- 9468-0953.