

## Клинико-экономическая эффективность применения Карипразина при шизофрении

© И.Н. ДЬЯКОВ<sup>1,2</sup>, С.К. ЗЫРЯНОВ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>АНО «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва, Россия;

<sup>3</sup>Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Фармакоэкономическая оценка применения Карипразина (Реагила) для лечения больных шизофренией. **Материал и методы.** Ретроспективное исследование с применением метода фармакоэкономического анализа затрат, «влияния на бюджет» и показателя «затраты—эффективность». Данные, полученные при использовании Карипразина, сравнивали с таковыми Сертиндола.

**Результаты.** Минимизация затрат при применении препарата Карипразин вместо сертиндола за 1 год на 1 пациента составит 30,8%. Полная замена Сертиндола на Карипразин позволит снизить затраты бюджетных средств на 97,8 млн руб. за 3 года (30,9%). Постепенная замена на Карипразин равными долями в течение 3 лет позволит сократить затраты бюджета за 3 года на 20,1%, или 63,8 млн руб. Эта замена позволит обеспечить терапией дополнительно 44,6% пациентов, или 561 человека. В этом случае число пациентов, обеспечиваемых терапией, возрастет с 1257 до 1818.

**Заключение.** Результаты проведенного фармакоэкономического анализа позволяют заключить, что регистрация в РФ препарата Карипразин в качестве терапевтического средства экономически целесообразно.

**Ключевые слова:** шизофрения, антипсихотики второго поколения, негативная симптоматика, Карипразин, Сертиндол, бюджет, экономическая эффективность.

### Сведения об авторах:

Дьяков И.Н. — e-mail: [dyakov.ilya@gmail.com](mailto:dyakov.ilya@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0001-5384-9866>

Зырянов С.К. — e-mail: [sergey.k.zyryanov@gmail.com](mailto:sergey.k.zyryanov@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>

### Как цитировать:

Дьяков И.Н., Зырянов С.К. Клинико-экономическая эффективность применения Карипразина при шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(7):69-77. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911907169>

## Clinical and economic efficiency of treatment with Cariprazine in schizophrenia

© I.N. DYAKOV, S.K. ZYRYANOV

<sup>1</sup>Research and Practical Center for Research of Problems of Rational Pharmacotherapy and Pharmacoeconomics, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

### Abstract

**Objective.** To conduct a comprehensive pharmacoeconomic evaluation of feasibility of treatment with Cariprazine (Reagila) in patients with schizophrenia.

**Materials and methods.** A retrospective study using the pharmacoeconomic cost analysis, budget impact analysis, and cost-effectiveness analysis was performed. Data on Cariprazine were compared to those on Sertindole.

**Results.** If Cariprazine is used instead of Sertindole, the cost saved will amount to 30.8% per patient per year. If sertindole is fully replaced with cariprazine, the costs related to treatment of patients with a second generation antipsychotics funded by the state will be reduced by 97.8 million rubles over 3 years (30.9%). Gradual replacement of Sertindole with Cariprazine will make it possible to reduce budget expenditures by 20.1% or 63.8 million rubles over 3 years. This replacement will make it possible to provide therapy to additional 44.6% of patients, or 561 people. In this case, the number of patients receiving therapy will increase from 1257 to 1818.

**Conclusion.** The results of the pharmacoeconomic analysis show that the registration of Cariprazine (Reagila) in the Russian Federation as therapeutic drug is economically feasible.

**Keywords:** schizophrenia, atypical antipsychotics, negative symptoms, Cariprazine, Sertindol, budget, economic efficacy.

Автор, ответственный за переписку: Дьяков Илья Николаевич — e-mail: [dyakov.ilya@gmail.com](mailto:dyakov.ilya@gmail.com)

Corresponding author: Dyakov I.N. — e-mail: [dyakov.ilya@gmail.com](mailto:dyakov.ilya@gmail.com)

**Information about the authors:**

Dyakov I.N. — e-mail: dyakov.ilya@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5384-9866>

Zyryanov S.K. — e-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>

**To cite this article:**

Dyakov I.N., Zyryanov S.K. Clinical and economic efficiency of treatment with cariprazine in schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(7):69-77. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911907169>

## Введение

Шизофрения — одно из наиболее распространенных психических расстройств, характеризующееся сочетанием продуктивной и негативной симптоматики, поведенческих и когнитивных нарушений, приводящее к неблагоприятным социально-экономическим последствиям. Современные исследования показывают, что первичная негативная или дефицитарная симптоматика наблюдается почти у половины больных шизофренией после первого эпизода заболевания и в большинстве случаев она прогрессирует [1, 2], оказывая значительное влияние на социальное и трудовое функционирование пациентов [3–5]. Даже в состоянии ремиссии с редукцией позитивной симптоматики сохраняющиеся выраженные негативные симптомы могут препятствовать реабилитации, трудовой адаптации и социальной реинтеграции пациентов [6, 7].

По данным эпидемиологических исследований, распространенность шизофрении в мире оценивают в пределах 0,8–1,0%. Шизофренией страдают 45 млн человек в мире, число новых случаев в год — 4,5 млн. Число больных в 1985–2000 гг. увеличилось на 30% соответственно росту населения планеты [8]. Заболеваемость шизофренией в РФ в 2015 г. составила 0,08, а болезненность (общая распространенность) — 3,4 на 1000 человек населения (соотношение мужчин и женщин 1:1) [9]. Эти показатели почти не изменяются на протяжении последних 10 лет. В соответствии с данными Росстата за 2015 г. число больных шизофренией (по МКБ-10 рубрика F20) и шизотипическим расстройством (F21) в РФ составило 537 051 человек. Модальный возраст начала болезни для мужчин — 18–25 лет, для женщин — 25–30 лет.

В большинстве случаев шизофрения протекает хронически, однако возможно течение заболевания с частыми обострениями, нарастающими изменениями личности и высоким уровнем инвалидизации (до 40% больных шизофренией). В 2015 г. насчитывали 357 948 инвалидов по шизофрении, или 2,4 на 1000 населения, что составило 34% всех инвалидов по психическим заболеваниям. Число больных шизофренией, работающих в обычных условиях (включая инвалидов), составляет менее 20%. Смертность больных шизофренией трудоспособного возраста в РФ составляет 0,7%, что в 2 раза выше, чем в популяции [10]. Сопутствующие соматические заболевания (сердечно-сосудистые, сахарный диабет 2-го типа и т.д.), а также суицидальные тенденции (риск суицида составляет 9–13%) значительно сокращают продолжительность жизни больных шизофренией, которая в среднем на 10 лет меньше, чем в популяции.

Сказанное выше свидетельствует о том, что шизофрения является весьма затратным для общества заболеванием [11]. Относительное суммарное бремя шизофрении в

РФ соответствует таковому в экономически развитых странах: 0,6% валового внутреннего продукта (ВВП) в США [12], 0,5% ВВП в Канаде [13], 0,5% ВВП в 25 странах Европейского Союза, а также в Исландии, Норвегии и Швейцарии [14]. Доля медицинских затрат на лечение шизофрении в последнюю декаду XX века в бюджете здравоохранения экономически развитых стран составляла 1,5–3% [15], или  $\frac{1}{3}$  всего бюджета, выделяемого на психиатрию. Эти расходы достигали 0,03% национальных ВВП. По состоянию на 2012 г. медицинские затраты на лечение шизофрении в РФ (0,14% ВВП) были равны 66,5% суммарных медицинских расходов на всю психическую патологию. Этот показатель соответствовал примерно 4% расходов из государственных источников финансового обеспечения на реализацию программы госгарантий оказания бесплатной медицинской помощи [16]. До 40% психиатрического бюджета страны уходит на лечение больных шизофренией (больные шизофренией составляют 15% пациентов, охваченных психиатрической помощью в стране). На стационарную помощь при этом уходит до 90% медицинских затрат, в общем объеме которых фармакотерапия составляет около 30% [15]. На больных шизофренией приходится 65% суммарных затрат на психиатрические госпитализации. За первое десятилетие нового века при сходных моделях потребления психиатрических услуг и фармакотерапии на фоне поступательного сокращения охвата больных амбулаторным лечением и наблюдением (с 60 до 50%) и 2–3-кратного роста затрат на типовые психиатрические услуги, в частности на наиболее ресурсоемкую больничную помощь, произошел многократный рост медицинских издержек при фактически неизменных относительных затратах на лечение как доли ВВП. При сходной доле инвалидов трудоспособного возраста при шизофрении в последние 10 лет в потерях ВВП и бюджета РФ доминируют социальные издержки. В 2017 г. число инвалидов в связи с психическими расстройствами составило 1 052 269 и увеличилось по сравнению с 2005 г. на 6,4%. В общем числе лиц, обратившихся за психиатрической помощью, в 2017 г. инвалиды составляли 29,22%. В расчете на 100 диспансерных больных число инвалидов составило 71,14%. В 2017 г. в общем числе инвалидов 33,3% составили больные шизофренией и расстройствами шизофренического спектра [17, 18]. Вместе с тем до 20–30% больных при адекватном лечении достигают степени «социального выздоровления», или ремиссии с минимальной симптоматикой.

Терапевтические возможности лечения пациентов с шизофренией в настоящее время достаточно широки. Базовым фармакологическим классом средств для лечения шизофрении являются нейролептики (антипсихотики). Этот класс препаратов был открыт более 60 лет назад. Основной мишенью действия нейролептиков в рамках клинической модели всегда являлась продуктивная (позитив-

ная) симптоматика, на которую все препараты этой группы оказывают положительное воздействие, т.е. собственно антипсихотический эффект. Между тем в связи со сменой клинической парадигмы развития заболевания на биопсихосоциальную модель, которая ориентируется прежде всего на качество жизни больных и социальные исходы заболевания, лечебное воздействие только на продуктивную симптоматику, которое обеспечило открытие и введение в практику нейролептических средств, оказывается недостаточным. Результаты ряда исследований показали, что на уровень социально-трудовой адаптации и качество жизни больных шизофренией влияет не столько отсутствие галлюцинаторно-бредовых расстройств, сколько выраженность негативной симптоматики и когнитивных нарушений [5], на которые первое поколение нейролептиков не оказывает практически никакого влияния, а в ряде случаев в связи с развитием побочных явлений терапии приводит даже к их утяжелению [19]. Появление антипсихотиков второго поколения (АВП), так называемых атипичных антипсихотиков, изменило эту ситуацию в лучшую сторону, поскольку новые препараты по сравнению с традиционными нейролептиками значительно реже вызывают экстрапирамидные побочные эффекты, включая позднюю дискинезию, уменьшают выраженность когнитивных нарушений и вторичной негативной симптоматики и приводят к лучшим социальным исходам [20, 21].

В 2019 г. в России был зарегистрирован новый антипсихотический препарат Карипразин (Реагила) — частичный агонист дофаминовых рецепторов D3/D2, с преимущественным воздействием на D3-рецепторы, что имеет важное значение в реализации его антинегативного эффекта [22, 23]. Высокая эффективность препарата при лечении пациентов с негативной симптоматикой делает его особенно интересным для клинической психиатрии. Поэтому столь важным является включение Карипразина в перечень «Жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов» (ЖНВЛП), тем более что лечебно-профилактические учреждения могут осуществлять закупку лекарственных препаратов за счет бюджетных средств только при их включении в этот перечень.

В условиях ограниченного финансирования при решении вопроса о включении нового препарата в перечень ЖНВЛП важную роль играет не только его клиническая эффективность, но также и экономическая целесообразность применения.

Цель настоящей работы — оценка фармакоэкономической целесообразности применения препарата Карипразин при лечении шизофрении в условиях здравоохранения Российской Федерации.

## Материал и методы

Основным методом работы был фармакоэкономический анализ, который проведен ретроспективно по опубликованным данным клинических исследований.

В качестве базового источника данных об эффективности препаратов сравнения использовали мета-анализ Leucht S. et al. (2017) [24]. В качестве единицы эффективности в представленном сравнении использовали влияние на позитивную и негативную симптоматику у пациентов с шизофренией. Согласно данным указанного метаанализа применяемые в настоящее время антипсихотики обладают сопоставимой клинической эффективностью при лечении па-

циентов с шизофренией. Так, стандартизованная средняя разница в сравнении с плацебо в отношении выраженности позитивной симптоматики для карипразина составляет 0,30 (95% ДИ 0,17;0,44), для сертиндола — 0,32 (95% ДИ 0,14;0,50) при гетерогенности стандартного отклонения 0,1 (95% ДИ 0,05;0,15). В отношении действия на негативную симптоматику эти показатели составляют для карипразина 0,33 (95% ДИ 0,20;0,46), для сертиндола 0,28 (95% ДИ 0,11;0,45) при гетерогенности стандартного отклонения 0,09 (95% ДИ 0,02;0,14).

Согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению шизофрении Российского общества психиатров [25], актуальным алгоритмам терапии шизофрении [20] и рекомендациям, приведенным в Национальном руководстве [26], пациентам с шизофренией можно назначать любые антипсихотические препараты — нейролептики как первого, так и второго поколения. Необходимо только принимать во внимание, что нейролептики второго поколения обладают несколько лучшей переносимостью в сравнении с препаратами первого поколения за счет меньшего риска развития экстрапирамидных симптомов [25]. Оцениваемый препарат Карипразин показан для лечения шизофрении у взрослых пациентов. Наибольшую эффективность Карипразин показал у пациентов с негативной симптоматикой [27], однако какого-либо ограничения целевой группы для назначения этого препарата в инструкции не предлагается. Так, эффективность, безопасность и переносимость препарата Карипразин при лечении пациентов с обострением шизофрении по сравнению с плацебо были подтверждены данными международного рандомизированного клинического исследования [28]. Кроме того, было доказано снижение риска развития рецидива шизофрении при его длительном применении [29]. Важно отметить, что эффективность и безопасность препарата Карипразин при шизофрении с преобладающей негативной симптоматикой была доказана также в одном из крупномасштабных клинических исследований [27].

Проведение анализа влияния изучаемой терапии на бюджет подразумевает выделение целевой группы пациентов, для которой будет рассматриваться замена текущего режима терапии на рассматриваемый препарат.

Препарат Карипразин выпускается в лекарственной форме для перорального применения — капсулах по 1,5, 3, 4,5 и 6 мг [30]. Карипразин может применяться как в стационарных условиях при лечении госпитализированных пациентов, так и вне лечебно-профилактического учреждения. В качестве препарата сравнения выбирали также лекарственное средство, предназначенное для перорального применения.

Согласно клиническим рекомендациям [25], препараты могут применяться с равной вероятностью и выбор режима терапии осуществляется врачом в зависимости от ответа пациента и переносимости терапии. Назначение новых и более дорогих препаратов пациентам может быть обусловлено рядом причин: индивидуальной переносимостью, эффективностью ответа пациента на конкретный препарат и др. Одной из таких причин может быть наличие доминирующей и персистирующей негативной симптоматики. Как уже было отмечено, Карипразин показал высокую эффективность в этой подгруппе пациентов с шизофренией [22, 23, 27]. Из обеспечиваемых в настоящее время за счет средств бюджета препаратов только для Сертиндола показана эффективность в отношении пациентов

Таблица 1. Режимы терапии АВП, включенными в перечень ЖНВЛП, использованными для расчета числа пациентов, обеспеченных терапией в 2017 г.

Table 1. Treatment regimens with second generation antipsychotics included in the budget impact analysis in 2017

Препарат	Режим терапии, принятый для проведения расчетов	Средняя суточная доза, принятая для проведения расчетов, мг	Количество препарата, приобретенное за 1 год, мг
Рisperидон [35]	4—6 мг 1 раз в сутки (в расчетах 5 мг)	5	40 652 078
Кветиапин [36, 37]	Суточная доза 300—450 мг, прием 2 раза в сутки (в расчетах 375 мг), пролонгированная форма — 600 мг/сут	400, пролонгированная форма — 600	2 245 889 250, пролонгированная форма — 705 969 000
Оланзапин [38]	10 мг 1 раз в сутки	10	41 293 320
Сертиндол [39]	16 мг 1 раз в сутки	16*	7 342 872
Палиперидон [40]	6 мг 1 раз в сутки	6	5 125 344
Карипразин [30]	Начальная доза 1,5 мг/сут, повышают с шагом 1,5 мг/сут до максимальной дозы 6 мг/сут	3*	—

Примечание. \* — по данным ВОЗ [41].

Note. \* — WHO data [41].

Таблица 2. Стоимость сравниваемых препаратов

Table 2. Cost of the study drugs

Препарат	Торговое название	Упаковка	Стоимость упаковки без НДС (зарегистрированная цена), руб.	Стоимость 1 мг, руб.
Сертиндол	Сердолект	4 мг, 30 таблеток	1982,70	15,49**
		12 мг, 28 таблеток	4791,53	
		16 мг, 28 штук	6036,22	
		20 мг, 28 таблеток	6774,23	
Карипразин	Реагила	1,5 мг, 28 таблеток	3339,00*	57,13***
		3 мг, 28 таблеток	3931,20*	
		4,5 мг, 28 штук	6415,42*	
		6 мг, 28 таблеток	8895,60*	
		1,5 мг, 7 таблеток	834,75*	
		3 мг, 7 таблеток	982,80*	

Примечание. \* — цена, планируемая к регистрации; \*\* — средневзвешенная стоимость рассчитана с учетом числа проданных упаковок сертиндола; \*\*\* — медиана стоимостей 1 мг препарата для предлагаемых к регистрации упаковок Карипразина.

Note. \* — price planned for registration; \*\* — weighted AVG cost is calculated based on Sertindole sales in packs; \*\*\* — cost medium of 1 mg.

с персистирующей первичной негативной симптоматикой [4,5, 31]. Эффективность Сертиндола в отношении как продуктивных, так и негативных расстройств была продемонстрирована в нескольких крупных плацебо-контролируемых исследованиях [32].

Таким образом, размер целевой группы определяли исходя из числа пациентов, обеспечиваемых терапией Сертиндолом. Поскольку данные о числе таких пациентов отсутствуют, размер целевой популяции рассчитывали по количеству закупаемого за 1 год Сертиндола и средней потребности пациента в этом лекарственном средстве. Для расчетов использовали данные по продажам препаратов за 2017 г. Временной горизонт анализа влияния на бюджет составляет 3 года, учитывали только прямые лекарственные затраты на АВП.

При постановке исследования принимали во внимание, что сравниваемые препараты обладают сопоставимой эффективностью [24] и являются взаимозаменяемыми [33, 34]. Исходя из данных по результатам госзакупок АВП за 2017 г., Сертиндолом могут обеспечиваться порядка 2,3% пациентов, получающих антипсихотики за государственной счет, несмотря на то что этот препарат является намного более затратным, чем Рисперидон, Кветиапин и

Оланзапин (см. ниже). Так как врачи назначают пациентам с шизофренией более дорогие новые лекарственные средства по ряду причин (ответ на лечение, индивидуальная переносимость терапии, наличие негативной симптоматики и др.), проводили сравнение прямых лекарственных затрат при текущем режиме терапии Сертиндолом с затратами на лечение такого же числа пациентов при замене Сертиндола на препарат Карипразин.

Были рассмотрены 2 варианта замены препарата: 100% замена с 1-го года и постепенная замена равными долями в течение 3 лет.

Общее число пациентов, получающих терапию антипсихотиками, рассчитывали исходя из количества закупленного препарата за 1 год и средней потребности пациентов в препарате. В табл. 1 приведены режим терапии, средние суточные дозы АВП, использованные при проведении расчетов, количество препарата для каждого лекарственного средства, закупленное за 1 год (с учетом соответствующих данных литературы). Количество препарата, закупаемого в 1 год за счет бюджетных средств (как указано выше), оценивали по данным соответствующего раздела бюджета за 2017 г.

После расчета средней годовой потребности в препаратах (Рisperидон — 1825 мг, Кветиапин — 146 000 мг,

**Таблица 3. Минимизация затрат при использовании препарата Карипразин вместо сертиндола в расчете на 1 пациента за 52 нед терапии****Table 3. Minimization of costs in case sertindole is replaced by Cariprazine per 1 patient per 52 weeks of treatment**

Препарат	Стоимость 1 пациенто-года, руб.	CMR, руб.	CMR, %	Q, %
Карипразин	62 553,70	-27 893,30	-30,8	44,6
Сертиндол	90 443,35			

Оланзапин — 3650 мг, Сертиндол — 5840 мг, Палиперидон — 2190 мг, Карипразин — 1095 мг) оценивали число пациентов, которых можно обеспечить терапией закупленным количеством препарата. При анализе влияния на бюджет учитывали дисконтирование затрат на 5% в год.

При оценке затрат для Сертиндола использовали зарегистрированную цену согласно Государственному реестру предельных отпускных цен [42] (дата обращения 28.11.18); для препарата Карипразин использовали цену, планируемую к регистрации. Стоимость препаратов, использованная в расчетах, приведена в **табл. 2**. В расчетах использовали цену с 10% НДС. Для оценки затрат на терапию сравниваемыми препаратами рассчитывали средневзвешенную стоимость 1 мг препарата с учетом числа проданных упаковок и их стоимости для каждого торгового названия. Режим терапии сравниваемыми препаратами указан в **табл. 1**. В качестве средневзвешенных суточных доз использовали рекомендованные ВОЗ суточные дозы [41].

Анализ «затраты—эффективность» проводили с учетом того, что сравниваемые препараты обладают сопоставимой эффективностью в отношении лечения пациентов с шизофренией [24]. В этом случае [33] проводится частный случай анализа «затраты—эффективность» — анализ минимизации затрат (CMA — Cost Minimisation Analysis), при котором определяется показатель минимизации затрат CMR (Cost Minimisation Ratio), показывающий, на сколько применение менее затратной медицинской технологии позволяет снизить затраты на лечение пациента при одинаковой эффективности. В проводимой работе показатель минимизации затрат определяли для периода 52 нед (1 год). Поскольку пациенты с шизофренией получают препарат за счет бюджетных средств не в течение всего года, в качестве единицы эффективности в проводимом анализе был принят показатель пациенто-год, позволяющий оценить затраты на лекарственное средство в количестве, достаточном для обеспечения терапией 1 пациента в течение 1 года (52 нед). Таким образом, проводимый анализ минимизации затрат оценивает изменение стоимости пациенто-года при замене Сертиндола на Карипразин. В процессе анализа рассчитывали показатели минимизации затрат (CMR) и упущенных возможностей (Q) по формулам, приведенным ниже:

$$CMR = DC2 - DC1,$$

$$Q = CMR / DC2,$$

где CMR — показатель минимизации затрат, DC2 — менее затратная медицинская технология, DC1 — более затратная медицинская технология. Q — показатель упущенных возможностей.

CMR показывает, на сколько снизятся затраты при использовании менее затратной технологии, и выражается в денежных единицах и/или процентах. Q позволяет определить, какое дополнительное число пациентов можно обеспечить терапией при одном и том же объеме затрат при использовании менее затратной технологии.

В данном исследовании для проверки устойчивости полученных результатов при изменении цен на сравниваемые препараты и их эффективности проводили также анализ чувствительности.

## Результаты

Эффективность затрат при анализе клинико-экономической эффективности применения медицинской технологии является ключевым фактором при принятии решения о возмещении ее стоимости за счет бюджетных средств. Задачу оценки эффективности затрат решает отдельный вид фармакоэкономического анализа — анализ «затраты—эффективность». Этот вид анализа позволяет оценить затраты, необходимые для достижения единицы эффективности, и сопоставить эти значения для сравниваемых медицинских технологий. Фармакоэкономически более эффективной считается технология, требующая меньших затрат для достижения такой же эффективности (либо единицы эффективности).

При сопоставлении эффективности Карипразина и Сертиндола было установлено, что они обладают сходной эффективностью как между собой, так и с подавляющим большинством других препаратов группы АВП [24], и, согласно клиническим рекомендациям [25, 43—45], пациенту с шизофренией может быть назначен любой препарат из группы АВП по выбору лечащего врача.

В случае если препараты сопоставимы по клиническому эффекту, оценка эффективности затрат сводится к анализу минимизации затрат [33], позволяющему определить изменение затрат на лечение пациента при замене одного равноэффективного препарата на другой. В проводимом анализе получаемый результат — показатель минимизации затрат (CMR) свидетельствует о том, на сколько замена сертиндола Карипразином снизит или увеличит затраты на лечение пациента за один и тот же период времени. Как было отмечено в разделе «Материал и методы», в качестве горизонта исследования для анализа минимизации затрат был выбран период 1 год (52 нед). Результаты расчетов представлены в **табл. 3**.

Как видно из приведенных данных, применение препарата Карипразин менее затратно, чем применение Сертиндола. При этом экономия за 1 год на 1 пациента составит более 27 893 руб., т.е. затраты снизятся на 30,8%. Высвобождающиеся средства могут быть использованы на обеспечение терапией Карипразином дополнительного числа пациентов. В **табл. 3** также представлено значение показателя упущенных возможностей Q, позволяющего определить, сколько дополнительно пациентов можно будет обеспечить терапией при одинаковом бюджете в случае замены Сертиндола на Карипразин. Другими словами, при бюджете, необходимом для обеспечения Сертиндолом 100 пациентов, применение Карипразина позволит пролечить 144 пациента. Исходя из

Таблица 4. Число пациентов, обеспеченных АВП за счет бюджета в 2017 г.

Table 4. Number of patients provided with SGAs at public expense in 2017

Препарат	Число пациентов, которых можно обеспечить терапией в течение 1 года за счет закупленного объема препарата	Доля пациентов, обеспечиваемых АВП, от общего числа, %
Рisperидон	22 275	39,9
Кветиапин	15 383	27,6
Кветиапин пролонг (пероральный препарат для ежедневного приема)	3 224	5,8
Оланзапин	11 313	20,3
Палиперидон	2 340	4,2
Сертиндол	1257	2,3
Суммарно	55 792	100,0

Таблица 5. Распределение пациентов по АВП при замене Сертиндола на препарат Карипразин

Table 5. Distribution of patients by SGAs in case of replacement of Sertindole with Cariprazine

Препарат	Число пациентов	Доля от всех пациентов, получающих АВП, включенные в ЖНВЛП, %
<b>Сценарий 1.</b> Полная замена Сертиндола на Карипразин с первого года (годы 1–3)		
Сертиндол	0	0,0
Карипразин	1257	100
<b>Сценарий 2.</b> Постепенная замена Сертиндола на Карипразин, год 1-й		
Сертиндол	842	67
Карипразин	415	33
<b>Сценарий 2.</b> Постепенная замена Сертиндола на Карипразин, год 2-й		
Сертиндол	427	34
Карипразин	830	66
<b>Сценарий 2.</b> Постепенная замена Сертиндола на Карипразин, год 3-й		
Сертиндол	0	0,0
Карипразин	1257	100

этого, возможен расчет потенциального числа пациентов, которых можно будет при необходимости перевести на новый препарат, не увеличив при этом нагрузку на бюджет за счет замены Сертиндола на Карипразин.

Число пациентов, обеспеченных препаратами, закупленными в 2017 г., рассчитывали, как указано в разделе «Материал и методы». Результаты расчета приведены в табл. 4. Полученные данные были приняты за текущий режим терапии.

Как видно из приведенных данных, количество Сертиндола, закупаемого за счет бюджетных средств, достаточно для обеспечения терапией 2,3% от числа пациентов, потенциально обеспечиваемых закупленными АВП за 2017 г. При этом при расчете затрат, необходимых для обеспечения указанного числа пациентов АВП при использовании зарегистрированных цен, доля затрат на сертиндол составляет 7,5%. Таким образом, относительные затраты на сертиндол в 3,32 раза превышают средневзвешенные затраты на терапию АВП. Это делает анализ влияния на бюджет при замене Сертиндола на менее затратный препарат особенно актуальным.

Вероятно, назначение более затратного Сертиндола обусловлено особенностями течения заболевания у пациентов, меньшим клиническим эффектом от применения менее затратных препаратов или более плохой их переносимостью. Нужно отметить, что документальное подтверждение этого предположения отсутствует. Тем не менее при проведении анализа влияния на бюджет размер целевой

группы было решено ограничить 1257 пациентами, получающими Сертиндол, поскольку, помимо Карипразина только для Сертиндола имеются данные о клинически подтвержденной эффективности в отношении пациентов с негативной симптоматикой. Это делает Сертиндол наиболее подходящим препаратом для замены препаратом Карипразин. При проведении анализа было сделано допущение, что число пациентов, получающих терапию в течение 1 года в рамках горизонта исследования, остается постоянным. Горизонт исследования составил 3 года. Влияние на бюджет рассчитывали для 2 сценариев замены Сертиндола на Карипразин: 100% замена сертиндола на Карипразин с 1-го года и постепенная замена Сертиндола на Карипразин за 3 года. Рассчитанное число пациентов, получающих сравнимые АВП при различных сценариях, приведено в табл. 5.

При оценке затрат на сравниваемые подходы к терапии учитывали режим применения анализируемых препаратов и их стоимость, указанные в разделе «Материал и методы». Влияние на бюджет от замены Сертиндола на Карипразин составило 5%.

Из приведенных данных следует, что изменение нагрузки на бюджет совпало со значением СМР. Это обусловлено тем, что и в первом и во втором случаях рассматривали только прямые лекарственные затраты на АВП. Учитываемая рассчитанный выше показатель минимизации затрат, при таком же бюджете препаратом Карипразин можно будет обеспечить 1818 пациентов против 1257, обеспечиваемых сертиндолом, или дополнительно 561 человек.

Таблица 6. Влияние на бюджет при переводе на Карипразин с 1-го года 100% пациентов, получавших Сертиндол

Table 6. Impact on the budget in case of 100% replacement of Sertindole with Cariprazine starting from the first year

Период	Текущий режим терапии, млн руб.	Замена на Карипразин, млн руб.	Изменение нагрузки на бюджет, млн руб.	Изменение нагрузки на бюджет, %
Год 1-й	110,9	76,7	-34,2	-30,9%
Год 2-й	105,6	73,0	-32,6	
Год 3-й	100,6	69,5	-31,1	
Суммарно за 3 года	317,0	219,2	-97,8	

Таблица 7. Влияние на бюджет при постепенной равномерной замене Сертиндола на Карипразин за 3 года

Table 7. Impact on the budget in case of gradual proportional replacement of Sertindole with Cariprazine over 3 years

Период	Текущий режим терапии, млн руб.	Замена на Карипразин, млн руб.	Изменение нагрузки на бюджет, млн руб.	Изменение нагрузки на бюджет, %
Год 1-й	110,9	99,6	-11,3	-10,2%
Год 2-й	105,6	84,1	-21,5	-20,4%
Год 3-й	100,6	69,5	-31,1	-30,9%
Суммарно за 3 года	317,0	253,2	-63,8	-20,1%

Представленные данные показывают, что полная замена Сертиндола на Карипразин (целевая группа 1257 человек) с 1-го года позволяет снизить нагрузку на бюджет при обеспечении пациентов АВП за счет бюджетных средств на 30,9%, или 97,8 млн руб. за 3 года. При постепенной замене в течение 3 лет экономия бюджета за 3 года составит 63,8 млн руб., что соответствует снижению нагрузки на бюджет на 20,1%.

## Обсуждение

В настоящее время для лечения шизофрении имеется широкий выбор антипсихотических препаратов, основу которых составляют нейролептики (антипсихотики). В России зарегистрирован широкий выбор препаратов этого класса как первого, так и второго поколения, часть из которых включена в перечень ЖНВЛП. Подавляющее большинство больных шизофренией получают препараты, уже длительное время находящиеся на рынке и имеющие широкий круг дженериков, что во многом обуславливает их относительно низкую стоимость. Действие таких препаратов направлено преимущественно на продуктивную (позитивную) симптоматику, и большой выбор лекарственных средств позволяет подобрать эффективную терапию пациентам с учетом эффективности и переносимости лечения. В то же время у ряда пациентов эти препараты не позволяют достичь необходимого эффекта, в связи с чем постоянно разрабатываются и появляются на рынке новые антипсихотики, расширяющие терапевтические возможности лечения шизофрении. Внимание в этом отношении привлекает проявление у больных шизофренией негативной симптоматики и когнитивных нарушений [5]. Атипичные антипсихотики (нейролептики второго поколения) позволяют снизить выраженность таких расстройств [20, 21], однако выбор нейролептиков с доказанным в клинических исследованиях эффективным контролем негативной симптоматики весьма ограничен. Так, в настоящее время в России одновременно зарегистрирован и включен в Перечень ЖНВЛП только один такой препарат — сертиндол, в связи с чем проблема обеспечения пациентов с негативной

симптоматикой эффективной терапией за счет государственного бюджета, в том числе в стационарных условиях, до сих пор является достаточно острой. Решение этой проблемы частично может быть обеспечено регистрацией в России новых препаратов, оказывающих эффект в отношении негативной симптоматики и включением их в Перечень ЖНВЛП и Перечень лекарственных препаратов для обеспечения отдельных категорий пациентов. Один из таких препаратов — Карипразин (Реагила), был зарегистрирован в начале 2019 г. и выйдет на рынок уже в 2019 г.

Проведенный клинико-экономический анализ показал, что применение препарата Карипразин у больных шизофренией в условиях системы здравоохранения России фармакоэкономически целесообразно. В качестве альтернативы Сертиндолу Карипразин позволит снизить затраты на обеспечение больных шизофренией АВП за счет бюджетных средств за 3 года на 20,1% при постепенной замене в течение 3 лет и на 30,9% при полной замене с 1-го года. Экономия бюджетных средств при этом составит 63,8 млн и 97,8 млн руб. за 3 года соответственно.

Нужно, однако, принимать во внимание, что ключевые параметры проведенного моделирования могут отличаться от реальной картины рынка и полная замена Сертиндола на Карипразин маловероятна, однако это позволяет в полной мере сопоставить затраты на сравниваемые лекарственные средства. Анализ минимизации затрат свидетельствует о том, что применение препарата Карипразин менее затратно в сравнении с сертиндолом и реальное влияние на бюджет будет пропорционально доле Сертиндола, заменяемого на Карипразин. При полной замене Сертиндола на Карипразин сохранение бюджетной нейтральности возможно при увеличении числа пациентов, получающих терапию, в 1,44 раза. Рассчитанный при моделировании размер популяции пациентов, получающих Сертиндол, составил 1257 пациентов и может в реальной практике варьировать в зависимости от средневзвешенной суточной дозы препарата, что может сделать финансовое преимущество препарата Карипразин над Сертиндолом менее значимым, однако показанное выше снижение лекарственных затрат на 30,8% является устойчивым к обычным ры-

ночным колебаниям стоимости лекарственных средств в диапазоне  $\pm 15\%$ . Согласно проведенному моделированию в рамках бюджета, необходимого для обеспечения Сертин-долом 1000 пациентов, препаратом Карипразин можно обеспечить 1444 человека, почти в 1,5 раза увеличив охват пациентов препаратом с доказанной эффективностью в отношении негативной симптоматики.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что регистрация в РФ Карипразина и включение его в Перечень ЖНВЛП и Перечень лекарственных препаратов для обе-

спечения отдельных категорий граждан фармакоэкономически обосновано. Замена более затратного препарата Сертиндолом на Карипразин позволит снизить нагрузку на бюджет и обеспечить терапией большее число нуждающихся в ней пациентов, в том числе пациентов с негативной симптоматикой.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

**The authors declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Джонс П.Б., Бакли П.Ф. *Шизофрения*: Клиническое руководство. Пер. с англ. Под ред. Мосолова С.Н. М. 2008. Dzhons PB, Bakli PF. *Shizofreniya*: Klinicheskoe rukovodstvo. Per. s angl. Pod red. Mosolova S.N. M. 2008 (In Russ.).
2. Мосолов С.Н. Некоторые актуальные теоретические проблемы диагностики, классификации, нейробиологии и терапии шизофрении: сравнение зарубежного и отечественного подходов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110:(6):4-11. Mosolov SN. Some topical theoretical problems of diagnosis, classification, neurobiology, and therapy of schizophrenia: a comparison of foreign and domestic approaches. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;110:(6):4-11 (In Russ.).
3. Мосолов С.Н. *Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и когнция позитивных и негативных расстройств*. М.: Новый цвет; 2001. Mosolov SN. *Shkaly psikhometricheskoi otsenki simptomatiki shizofrenii i kognitsiya pozitivnykh i negativnykh rasstroystv*. M.: Novyi tsvet; 2001. (In Russ.).
4. Milev P, Ho BC, Arndt S, Andreasen NC. Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: A longitudinal first-episode study with 7-year follow-up. *Am J Psychiatry*. 2005;162:495-506. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.3.495>
5. Potkin SG. Taking control of negative symptoms: The next step for improved patient outcomes in schizophrenia. APA 159<sup>th</sup> Annual Meeting Industry-Supported Symposium 33, Guidebook. 2006;17-22.
6. Мосолов С.Н., Потапов А.В., Шафаренко А.А., Костюкова А.Б., Ушаков Ю.В., Бурягина Л.А., Завелина И.Н. Разработка и валидизация стандартизированных критериев терапевтической ремиссии при шизофрении. *Современная терапия психических расстройств*. 2011;3:2-6. Mosolov SN, Potapov AV, Shafarenko AA, Kostyukova AB, Ushakov YuV, Burygina LA, Zabelina IN. Development and validation of standardized remission criteria in schizophrenia. *Modern Therapy for Mental Disorders*. 2011;3:2-6. (In Russ.).
7. Mosolov SN, Potapov AV, Ushakov UV, Shafarenko AA, Kostyukova AB. Design and validation of standardized clinical and functional remission criteria in schizophrenia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2014;10:167-181.
8. WHO. Mental Health and Development: Targeting People with Mental Health Conditions as a Vulnerable Group. *World Health Organization Publication*. 2010;1-65.
9. *Психиатрическая помощь населению Российской Федерации в 2015—2017 гг.* Аналитический обзор под ред. Кекелидзе З.И. ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. М. 2018;142. *Psikhiatricheskaya pomoshch' naseleniyu Rossiiskoi Federatsii v 2015—2017 gg.* Analiticheskii obzor pod red. Kekelidze Z.I. FGBU «FMITsPN im. V.P. Serbskogo» Minzdrava Rossii. M. 2018;142. (In Russ.).
10. Измеров Н.Ф., Тихонова Г.И., Горчакова Т.Ю. Смертность населения трудоспособного возраста в России и развитых странах Европы: тенденции последнего двадцатилетия. *Вестник РАМН*. 2014;7-8:121-112. Izmerov NF, Tikhonova GI, Gorchakova TYu. Mortality of the working-age population in Russia and developed nations of Europe: trends in the last twenty years. *Annals of RAMS*. 2014;7-8:121-112. (In Russ.).
11. Awad AG, Voruganti LN. The burden of schizophrenia on caregivers: a review. *Pharmacoeconomics*. 2008;26:2:149-162. <https://doi.org/10.2165/00019053-200826020-00005>
12. Eaton WW, Martins SS, Nestadt G, Bienvenu OJ, Clarke D, Alexandre P. The burden of mental disorders. *Epid Rev*. 2008;30:1-14. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxn011>
13. Goeree R, Farahati F, Burke N, Blackhouse G, O'Reilly D, Pyne J, Tar-ride J-E. The economic burden of schizophrenia in Canada in 2004. *Cur Med Res Opin*. 2005;21(suppl 12):2017-2028. <https://doi.org/10.1185/030079905X75087>
14. Andlin-Sobocki P, Jonsson B, Wittchen HU, Olesen J. Cost of disorders of the brain in Europe. *Eur J Neurol*. 2005;12(suppl 1):1-27. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2005.01202.x>
15. Гурович И.Я., Любов Е.Б. *Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика в психиатрии*. М.: Медпрактика-М; 2003. Gurovich IYa, Lyubov EB. *Farmakoepidemiologiya i farmakoekonomika v psikhiiatrii*. M.: Medpraktika-M; 2003. (In Russ.).
16. Любов Е.Б., Ястребов В.С., Шевченко Л.С., Чапурин С.А., Чурилин Ю.Ю., Былим И.А., Гажа А.К., Доронин В.В., Косов А.М., Петухов Ю.Л., Фадеев П.Н. Экономическое бремя шизофрении в России. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2012;22:(3):36-42. Lyubov EB, Yastrebov VS, Shevchenko LS, Chapurin SA, Churilin YuYu, Bylim IA, Gazha AK, Doronin VV, Kosov AM, Petukhov YuL, Fadeev PN. Economic burden of schizophrenia in Russia. *Social and Clinical Psychiatry*. 2012;22:(3):36-42. (In Russ.).
17. Российский статистический ежегодник — 2010 г. Федеральная служба государственной статистики. Официальный интернет-сайт Росстата ([www.gks.ru](http://www.gks.ru)). Rossiiskii statisticheskii ezhegodnik — 2010 g. Federal'naya sluzhba gosudarstvennoi statistiki. Ofitsial'nyi internet-sait Rosstatata ([www.gks.ru](http://www.gks.ru)). (In Russ.).
18. Официальный сайт Российского общества психиатров: <https://psychiatr.ru/download/3904>. Official website of Russian Society of Psychiatrists: <https://psychiatr.ru/download/3904>. Ofitsial'nyi sait Rossiiskogo obshchestva psikhiatrov: <https://psychiatr.ru/download/3904>. Official website of Russian Society of Psychiatrists: <https://psychiatr.ru/download/3904> (In Russ.).
19. Juckel G, de Bartolomeis A, Gorwood Ph, Mosolov S, Pani L, Rossi A, Sanjuan J. Towards a framework for treatment effectiveness in schizophrenia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2014;10:1867-1878. <https://doi.org/10.2147/ndt.s61672>
20. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Алфимов П.В. Алгоритмы биологической терапии шизофрении. *Современная терапия психических расстройств*. 2014;1:27-36. Mosolov SN, Tsukarzi EE, Alfimov PV. Algorithms of biological therapy for schizophrenia. *Modern Therapy for Mental Disorders*. 2014;1:27-36. (In Russ.).
21. Mosolov SN, Potapov AV, Ushakov UV. Remission in schizophrenia: results of cross-sectional with 6-month follow-up period and 1-year observational therapeutic studies in an outpatient population. *Annals of General Psychiatry*. 2012;11:1-12.
22. Алфимов П.В., Мосолов С.Н. Роль дофаминовых D3-рецепторов в механизме действия современных антипсихотиков. *Современная терапия психических расстройств*. 2014;1:2-9. Alfimov PV, Mosolov SN. The role of dopamine D3-receptors in the mechanism of action of modern antipsychotics. *Modern Therapy for Mental Disorders*. 2014;1:2-9. (In Russ.).
23. Citrome L. Cariprazine: chemistry, pharmacodynamics, pharmacokinetics, and metabolism, clinical efficacy, safety, and tolerability. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2013;9:2:193-206.
24. Leucht S, Leucht C, Huhn M, Chaimani A, Mavridis D, Helfer B, Samara M, Rabaioli M, Bächer S, Cipriani A, Geddes JR, Salanti G, Davis JM. Sixty Years of Placebo-Controlled Antipsychotic Drug Trials in Acute Schizo-



- phrenia: Systematic Review, Bayesian Meta-Analysis, and Meta-Regression of Efficacy Predictors. *Am J Psychiatry*. 2017;174(10):927-942. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.16121358>
25. *Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению шизофрении*. Под ред. Краснова В.Н. Российское общество психиатров. Москва, 2013. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение шизофрении. Российское общество психиатров. М. 2014. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu shizofrenii*. Pod red. Krasnova V.N. Rossiiskoe obshchestvo psikiatrov. Moscow, 2013. Klinicheskie rekomendatsii. Diagnostika i lechenie shizofrenii. Rossiiskoe obshchestvo psikiatrov. M. 2014. <http://psychiatr.ru/download/1269?> (In Russ.).
  26. Психотерапевтическая помощь при шизофрении. В кн.: *Психиатрия*: Национальное руководство. Под ред. Незнанова Н.Г., Александровского Ю.А. М. 2018;299-328. Psychopharmacotherapy of schizophrenia. In: *Psychiatrics: National Guidelines*. Eds. Neznanov N.G., Aleksandrovsky Yu.A. M. 2018;299-328. (In Russ.).
  27. Németh G, Laszlovszky I, Czobor P, Szalai E, Szatmári B, Harsányi J, Barabásky Á, Debelle M, Durgam S, Bitter I, Marder S, Fleischhacker WW. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10074):1103-1113. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30060-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30060-0)
  28. Durgam S, Cutler AJ, Kaifeng Lu, Migliore R, Ruth A, Laszlovszky I, Németh G, Herbert Y, Meltzer HY. Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: A fixed-dose, phase 3, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2015;76:1574-1582. <https://doi.org/10.4088/JCP.15m09997>
  29. Durgam S, Earley W, Li R, Li D, Lu K, Laszlovszky I, Fleischhacker WW, Nasrallah HA. Long-term cariprazine treatment for the prevention of relapse in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr Res*. 2016;176:264-271. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.06.030>
  30. Инструкция по медицинскому применению препарата Карипразин (Реагила). [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=3a7c2f32-f659-4fdb-9d5c-f15f8f6b5c52&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3a7c2f32-f659-4fdb-9d5c-f15f8f6b5c52&t=) Instruction for Medical Use of medicinal product cariprazine (Reagila). [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=3a7c2f32-f659-4fdb-9d5c-f15f8f6b5c52&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3a7c2f32-f659-4fdb-9d5c-f15f8f6b5c52&t=) (In Russ.).
  31. Muscatello MRA, Bruno A, Micali Bellinghieri P, Pandolfo G, Zoccali RA. Sertindole in schizophrenia: efficacy and safety issues. Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2014;15(13):1943-1953. <https://doi.org/10.1517/14656566.2014.947960>
  32. Мосолов С.Н., Капилетти С.Г., Жигарева Н.П., Шафаренко А.А., Рывкин П.В., Костюкова А.Б., Падкин С.Е. Длительная терапия сертиндолом больных шизофренией с преобладанием негативной симптоматики. *Современная терапия психических расстройств*. 2011;2:17-25. Mosolov SN, Kapiletti SG, Zhigareva NP, Shafarenko AA, Ryvkin PV, Kostyukova AB, Padkin SE. Long-term sertindole therapy of schizophrenia patients with primary negative symptoms. *Modern Therapy for Mental Disorders*. 2011;2:17-25. (In Russ.).
  33. *Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи*. М.: ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи»; 2016. *Metodicheskie rekomendatsii po otsenke vliyaniya na byudzhel v ramkakh realizatsii programmy gosudarstvennykh garantii besplatnogo okazaniya grazhdanam meditsinskoj pomoshchi*. M.: FGBU «Tsentr ekspertizy i kontrolya kachestva meditsinskoj pomoshchi»; 2016. (In Russ.).
  34. *Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система)*. Выпуск XIII. М. 2012. *Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema)*. Vypusk XIII. M. 2012. (In Russ.).
  35. Инструкция по медицинскому применению препарата рисперидон (Рилептид). [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=c08e55c9-4040-4d02-884e-765e735f0a34&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c08e55c9-4040-4d02-884e-765e735f0a34&t=) Instruction for Medical Use of medicinal product risperidone (Rileptid). [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=c08e55c9-4040-4d02-884e-765e735f0a34&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c08e55c9-4040-4d02-884e-765e735f0a34&t=) (In Russ.).
  36. Инструкция по медицинскому применению препарата кветиапин (Сероквель). [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=2ebd7d4d-702a-42c3-adf5-4e44f680c333&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2ebd7d4d-702a-42c3-adf5-4e44f680c333&t=) Instruction for Medical Use of medicinal product quetiapine (Seroquel). [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=2ebd7d4d-702a-42c3-adf5-4e44f680c333&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2ebd7d4d-702a-42c3-adf5-4e44f680c333&t=) (In Russ.).
  37. Инструкция по медицинскому применению препарата кветиапин пролонгированного действия (Сероквель пролонг). [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=aa848a1e-943b-4c31-a647-4afa1bb22335&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=aa848a1e-943b-4c31-a647-4afa1bb22335&t=) Instruction for Medical Use of medicinal product quetiapine prolonged-release (Seroquel prolong). [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=aa848a1e-943b-4c31-a647-4afa1bb22335&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=aa848a1e-943b-4c31-a647-4afa1bb22335&t=) (In Russ.).
  38. Инструкция по медицинскому применению препарата оланзапин (Зипрекса). [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=28e18dd8-2393-4632-81e8-0de0fdb90a43&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=28e18dd8-2393-4632-81e8-0de0fdb90a43&t=) Instruction for Medical Use of medicinal product olanzapine (Zyprexa). [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=28e18dd8-2393-4632-81e8-0de0fdb90a43&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=28e18dd8-2393-4632-81e8-0de0fdb90a43&t=) (In Russ.).
  39. Инструкция по медицинскому применению препарата сертиндол (Сердолект). [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=2581f955-ea8d-4886-8057-c3f388939b71&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2581f955-ea8d-4886-8057-c3f388939b71&t=) Instruction for Medical Use of medicinal product sertindole (Serdolekt). [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=2581f955-ea8d-4886-8057-c3f388939b71&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2581f955-ea8d-4886-8057-c3f388939b71&t=) (In Russ.).
  40. Инструкция по медицинскому применению препарата палиперидон (Инвега). [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=ef99adff-3945-4723-9ee7-8b1b1c691cc4&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ef99adff-3945-4723-9ee7-8b1b1c691cc4&t=) Instruction for Medical Use of medicinal product paliperidone (Invega). [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=ef99adff-3945-4723-9ee7-8b1b1c691cc4&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ef99adff-3945-4723-9ee7-8b1b1c691cc4&t=) (In Russ.).
  41. АТС/ДДД Index 2019. [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)
  42. Государственный реестр предельных отпускных цен. <https://grls.rosminzdrav.ru/PriceLims.aspx> Gosudarstvennyi reestr predel'nykh otpusknykh tsen. <https://grls.rosminzdrav.ru/PriceLims.aspx>. (In Russ.).
  43. Хасан А., Фалкай П., Воброк Т., Либерман Д., Глентой Б., Гаттаз В.Ф., Меллер Х.Ю., Мосолов С.Н. Руководство по биологической терапии шизофрении Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (WFSBP). Часть 1. Обновленная редакция 2012 г. по терапии острого приступа шизофрении и терапевтически резистентных случаев. *Современная терапия психических расстройств*. 2013;ТБ1:3-40. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Möller HJ, Mosolov SN. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for biological treatment of schizophrenia. Part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *Modern Therapy for Mental Disorders*. 2013;ТБ1:3-40. (In Russ.).
  44. Хасан А., Фалкай П., Воброк Т., Либерман Д., Глентой Б., Гаттаз В.Ф., Меллер Х.Ю., Мосолов С.Н. Обновленная редакция 2012 г. по длительной терапии шизофрении и тактике ведения пациентов с индуцированными антипсихотическими препаратами побочными эффектами. Часть 2. *Современная терапия психических расстройств*. 2014;ТБ2:3-36. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Möller HJ, Mosolov SN. Update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. Part 2. *Modern Therapy for Mental Disorders*. 2014;ТБ2:3-36 (In Russ.).
  45. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Thibaut F, Moller H-J. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for biological treatment of schizophrenia — A short version for primary care. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*. 2017;21:2:82-90. <https://doi.org/10.1080/13651501.2017.1291839>

Поступила 06.06.19

Received 06.06.19

Принята к печати 20.06.19

Accepted 20.06.19