

## **ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ДУЛОКСЕТИНА В СРАВНЕНИИ С СЕЛЕКТИВНЫМИ ИНГИБИТОРАМИ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА И ВЕНЛАФАКСИНОМ ДЛИТЕЛЬНОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬШОГО ДЕПРЕССИВНОГО РАССТРОЙСТВА В ШОТЛАНДИИ<sup>1</sup>**

**А. Бенедикт, Х. Ареллано, Е. ДеКок, Дж. Байрд**

*Лондон, Великобритания*

Депрессия является насущной проблемой современного здравоохранения, становясь ведущим инвалидизирующим фактором. В соответствии с исследованием, проведенным под эгидой ВОЗ, депрессия входит в четверку заболеваний, первых по показателю DALY (disability-adjusted life years) (год жизни с инвалидностью) во всех возрастных группах и второй среди лиц от 15 до 44 лет в 2001 году. Данные по заболеваемости и болезненности депрессией для Соединенного Королевства и Шотландии в полном объеме отсутствуют. В Европе годовая болезненность для большой депрессии составляет в среднем 3,9%. Большая часть этих пациентов остаётся без медикаментозного лечения, несмотря на интенсивность проводящихся кампаний по своевременному распознаванию депрессии.

Болезненность среди пациентов, получавших лечение в Англии и Уэльсе в 1998 году, составляла 30,6/1 000 для мужчин и 75,5/1 000 для женщин. С.М.Томас и S.Morris [33] оценивают количество пациентов, получавших помощь в 2000 году, в 2,6 миллиона человек, затраты на лечение которых составили £370 миллионов прямых издержек и 109,7 миллионов потерянных рабочих дней.

Антидепрессанты демонстрируют значительную эффективность при лечении депрессии, а в арсенале врачей имеется достаточное разнообразие лекарственных форм. В Соединенном Королевстве зарегистрировано несколько различных классов лекарственных средств для лечения депрессии: трициклические антидепрессанты (ТЦА), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС),

ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСиН), норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты. В последних руководствах по лечению Большой депрессии в Англии рекомендовано использование генерических форм СИОЗС, как препаратов первой линии, в связи с их высокой, сопоставимой с ТЦА эффективностью, невысокой стоимостью и меньшим риском прерывания лечения со стороны пациента [17]. Однако по-прежнему описываются частые рецидивы и отказы от лечения [10], что приводит к повторным обращениям за лечением. В качестве препарата второй линии последнее время рекомендуется применять пролонгированную форму венлафаксина, особенно в случаях более тяжелой депрессии с недостаточным ответом на первоначальную терапию, он также может назначаться при первоначальном лечении [17].

Дулоксетин является ингибитором обратного захвата серотонина и норэпинефрина и зарекомендовал себя как безопасное и эффективное средство терапии пациентов с большой депрессией. 7 двойных слепых исследований (6 – по эффективности в острой фазе и 1 – по безопасности применения в течение длительного времени) показали его хорошую переносимость и эффективность при лечении большой депрессии. Из 6 исследований в 2 сравнения проводились только с плацебо [4, 5] и в 4 – с плацебо и другим действующим веществом [6, 8, 16, 22]. M.J.Detke и соавт. [6], D.G.Perahia и соавт. [22] также показали эффективность дулоксетина в продленной до 6 месяцев и более фазе сверх обычных для клинических испытаний 8–12 недель. Для оценки действия дулоксетина на сердечно-сосудистую систему использовались обобщенные данные 8 двойных слепых плацебо контролируемых исследований [9, 30], которые также показали его безо-

<sup>1</sup> Расширенный реферат статьи, опубликованной в J. Affect. Dis. 2010. Vol. 120, N 1–3. P. 94–104.

пасность и хорошую переносимость при лечении больших депрессий. По сравнению с пролонгированной формой венлафаксина, дулоксетин показал схожую эффективность [28], он лучше переносится в период титрования и больше подходит к пациентам с артериальной гипертензией [30].

Авторы указывают, что в связи с ограниченным бюджетом здравоохранения в целом и психиатрической службы в частности, последнее время на выбор антидепрессанта влияет не только его эффективность. В результате многочисленных исследований на территории Англии, Шотландии и Уэльса, все большее значение приобретает стоимостная эффективность препарата; таким образом, клиническая эффективность одного лекарственного средства должна быть оправдана экономическими затратами в реальных условиях.

Клинические испытания редко предоставляют все необходимые данные для исследования фармакоэкономической эффективности терапевтического вмешательства. Однако дизайн большинства клинических испытаний предусматривает оценку качества жизни, которая позволяет подсчитать *quality adjusted life-years (QALY)* — мера выгоды/эффективности, используемая в фармакоэкономических исследованиях и позволяющая оценивать результаты различных интервенций (лекарственная терапия, когнитивная терапия, психотерапия и т.д.) и при разных заболеваниях. Качество жизни пациентов с депрессией значительно ниже, чем у здоровых людей [24]. QALY отражает определенный отрезок времени, обозначенный определенным показателем качества жизни.

Данные по использованию ресурсов при терапии депрессии, как правило, репрезентативны, так как даже полученные при клинических испытаниях, они подчиняются протоколу исследования. Однако при помощи фармакоэкономического моделирования можно комбинировать эти данные с данными, полученными из повседневной практики. Более того, временной горизонт клинических испытаний короче, чем само заболевание, и моделирование дает возможность экстраполировать результаты за данный горизонт. Иногда сравниваются не все виды возможной терапии. Моделирование может прийти на помощь и в этом случае. Таким образом, модель, разработанная в соответствии с методологическими рекомендациями, может быть полезным и необходимым инструментом [7, 17], который объединяет данные, полученные из различных источников, экстраполирует их за горизонт клинических испытаний и отвечает на вопрос о целесообразности использования той или иной новой медицинской технологии.

Недавняя фармакоэпидемиологическая оценка антидепрессантов выявила, что, несмотря на растущее количество исследований, только небольшое количество стоимостных аналитических исследований базируется на доказательствах, полученных

при проспективных исследованиях [2]. Большинство опубликованных исследований сфокусировано на сравнении СИОЗС и ТЦА. Небольшое количество фармакоэкономических исследований посвящено сравнительной оценке пролонгированного венлафаксина и миртазапина с СИОЗС [13, 14, 25, 34]. Одно канадское и одно испанское исследование сравнивают дулоксетин и пролонгированный венлафаксин, оценивая количество дней без проявления симптомов заболевания после 6 месяцев терапии [1, 34]. Исследование базировалось на данных по эффективности из мета-анализа и непрямым сравнением двух видов терапии.

Задачей авторов было исследовать стоимостную оценку дулоксетина в сравнении с наиболее часто используемыми СИОЗС, миртазапином и пролонгированным венлафаксином, используя модель Маркова.

## Методы

Терапия препаратами первой линии (СИОЗС) пациентов с большой депрессией, которая оказалась неэффективной, была смоделирована на 48 недель при помощи программного обеспечения Excel. Структура модели и подход к терапии были валидизированы комиссией из 3 практикующих психиатров и одного врача общей практики. Настоящее исследование является моделью, адаптированной для использования в Шотландии. С целью захватить весь период рекомендованной терапии (6 мес. после наступления ремиссии) [17] и возможных рецидивов в течение года, исследование продолжалось 48 недель. Анализ проводился с позиции Шотландского Здравоохранения (NHS). Учитывались только прямые медицинские издержки. Потеря продуктивности оценивалась отдельно. Параметры модели задавались исходя из клинических испытаний, литературных данных и клинических интервью. Основным оцениваемым результатом являлись QALY.

**Популяция пациентов и оценка.** Было сформировано 2 группы больных. В первую входили больные со средней или тяжелой депрессией, со значением  $\geq 19$  по шкале Гамильтона (HAM-D-17), получающие помощь впервые. В данной группе дулоксетин сопоставлялся с СИОЗС (с группой препаратов), пролонгированным венлафаксином и миртазапином. Во вторую группу входили пациенты со значением по шкале Гамильтона  $\geq 25$ , обращающиеся за помощью повторно. Учитывая то, что эти пациенты уже наверняка получали различные СИОЗС, то в данном сеттинге сопоставлялись только пролонгированный венлафаксин и миртазапин.

**Структура модели.** Оценка состояния больных определялась следующим образом: *депрессия, ответ на терапию, ремиссия, обострение, рецидив*. Терапия определялась так: *начало терапии, продолжение терапии, смена терапии, отсутствие терапии*.

Все больные изначально находились в фазе начала терапии. Пациенты могли отказаться от лечения вследствие непереносимости побочных эффектов или продолжить терапию с разным по силе ответом на нее. Пациенты, состояние которых определялось как *ремиссия*, к 8 неделе могли продолжать терапию или же отказаться от нее. В обоих случаях ухудшение состояния рассматривалось бы как *обострение*. Отказавшиеся от терапии больные находились бы в фазе *начала терапии*. Пациенты с *ответом на терапию, но не в ремиссии*, определялись как *продолжение ответа*. Пациенты, не отвечающие на назначенную терапию в первые 8 недель, кодировались как *продолжающие не отвечать на терапию*. Больным, первоначально отвечавшим на терапию и переставшим отвечать в дальнейшем, терапия заменялась, и они кодировались как *начало терапии*.

Эффективность терапии оценивалась как *ответ на терапию* или *ремиссия*. Для оценки использовалась шкала депрессии Гамильтона. Каждая фаза исследования длилась 8 недель в соответствии с рекомендациями [15].

**Клинические данные.** *Первичная помощь (группа 1).* Данные по становлению ремиссий, ответам на терапию и отказам от лечения дулоксетином были взяты из 8 обобщенных клинических испытаний дулоксетина (HAMD-17 $\geq$ 19) (данные Eli Lilly). Испытания включали в себя 6 плацебо контролируемых исследований с СИОЗС, а также 2 исследования с непосредственным сопоставлением с пролонгированным венлафаксином (НМВУ, НМСQ) [31]. При анализе учитывались только рекомендованные дозировки дулоксетина (60–120 мг). Ответ на терапию и ремиссии при лечении дулоксетином для модели были получены путем подсчета взвешенных результатов 8 недельных испытаний в соответствии с количеством пациентов в мета-анализе М.Е.Thase и соавт. [31] и 2 испытаний с пролонгированным венлафаксином.

Данные по эффективности СИОЗС были взяты из мета-анализа 6 клинических испытаний (данные по ремиссиям – М.Е.Thase и соавт. [31], по выпадению из исследования – R.W.Swindle и соавт. [28], по ответам на терапию – см. данные Eli Lilly). Данные по пролонгированному венлафаксину были получены из двух сравнительных исследований на 337 пациентах, опубликованных D.G.Perahia и соавт. [23]. Для сопоставления результатов 8-недельной модели был проведен 8 недельный анализ, при этом использовалась методика LOCF (Last Observation Carried Forward).

Данные по ответам и ремиссиям на миртазапине были получены из мета-анализа S.Stahl и соавт. [26]. В отсутствие длительных наблюдений, данные по возможным ответам на терапию, ремиссиям и обострениям для 2 и последующих циклов были взяты из двух сравнительных исследований пролонгированного венлафаксина и дулоксетина с 12 недельным катамнестическим наблюдением. Вероятность

ответа или обострения на 12 неделе для дулоксетина и венлафаксина рассчитывалась с учетом первого ответа на 6 неделе. Результаты для СИОЗС и миртазапина были положены средневзвешенными для дулоксетина и пролонгированного венлафаксина. Количество больных, возобновивших лечение после прерывания в первые 6 месяцев, рассчитывалось шотландской экспертной коллегией.

*Повторное обращение (группа 2).* Вероятность ответа на дулоксетин и пролонгированный венлафаксин была получена путем комбинирования результатов 8 недели терапии у больных с HAMD-17 $\geq$ 25 из двух сопоставимых исследований D.G.Perahia [23]. В обоих случаях наблюдалась худшая динамика, чем у менее тяжелых пациентов.

Вероятность для второго цикла рассчитывалась путем приложения относительной разницы 1 и 2 циклов в популяции с показателем HAMD >19. В отсутствие сходных данных по миртазапину, средняя величина между более и менее тяжелыми популяциями была приложена к данным для миртазапина в таблице.

**Исключения из исследования.** Отказы от терапии во время клинических испытаний, как правило, встречаются реже, чем в клинической практике, где отсутствует четкий мониторинг и катамнестическое наблюдение, требуемое протоколом. В первые 2 месяца в добавление к исключенным из исследования из-за побочных действий и низкой эффективности, по неизвестным причинам, отказались от терапии дополнительно 13% и 30% пациентов в первой и второй группе соответственно.

**Смена терапии.** Смена терапии предусматривалась в следующих случаях: нет ответа на терапию в течение 2-х последовательных циклов, ответ на терапию имеется, но ремиссия не достигнута, невозможность находиться на терапии более одного цикла. Также включались и больные с обострениями после достижения ремиссии. Перевод мог быть осуществлен на СИОЗС, пролонгированный венлафаксин и миртазапин. Из больных, получавших венлафаксин и дулоксетин, 70% было переведено на СИОЗС и 30% – на миртазапин. Пациенты не переводились на дулоксетин с других препаратов для того, чтобы оценить, каковы результаты лечения с включением в схему дулоксетина, так и без него.

**Использование ресурсов и стоимость.** Исследователи отмечают, что клинические испытания не предоставляют информации по использованным ресурсам. Стоимость консультаций специалистов, госпитализаций и прочее были включены ими в моделирование. Оценка использованных ресурсов составлялась на основании экспертизы комиссии, состоявшей из врачей и фармаколога для группы 1, впервые обратившихся за помощью, и из двух психиатров для группы 2, получающих помощь повторно. Нелекарственные ресурсы зависели от психического состояния и фазы терапии. Стоимость пребывания в отделении взята из опубликованных материалов.

Средняя стоимость миллиграмма СИОЗС рассчитывалась, исходя из данных ВОЗ и данных рынка, с учетом оригинальных препаратов и дженериков. Средняя стоимость СИОЗС рассчитывалась на основании цены миллиграмма флуоксетина, пароксетина, сертралина и циталопрама. Средние назначаемые дозировки СИОЗС и мirtазапина взяты из опубликованных рыночных данных (Cege-dim Strategic Data UK, March 2005; Psychtrak, HMSL Ltd., 2005). С целью сохранить соотношение между дозировкой и эффективностью, средние дозы для дулоксетина и пролонгированного венлафаксина были приложены к обеим популяциям пациентов: 60 мг и 63 мг дулоксетина; 116,7 и 133 мг венлафаксина для первой и второй группы соответственно. Титрование доз не моделировалось, средние дозировки экстраполировались на весь период терапии.

Косвенные издержки оценивались в рамках анализа чувствительности к параметрам. Потеря продуктивности подсчитывалась при помощи human capital method. Число потерянных рабочих дней было взято из Европейского исследования [12], также использовались данные по средней заработной плате [20].

**Предположения при моделировании.** Как и при любом другом моделировании, авторам было необходимо сделать несколько предположений. Наиболее значимые приведены ниже:

- При первичном обращении дулоксетин, СИОЗС и мirtазапин имеют схожие паттерны при переводе с одного препарата на другой.

- Исключения из исследования на втором и последующих циклах схожи для сравниваемых препаратов в обеих группах.

- Ответ на терапию и наступление ремиссии при 6-недельном употреблении дулоксетина и пролонгированного венлафаксина предполагаются идентичными с 8-недельным циклом, чего требует модель.

- Вероятности для СИОЗС и мirtазапина при 2-м цикле терапии смоделированы при помощи средневзвешенных уровней дулоксетина и пролонгированного венлафаксина.

- Смена препаратов на непредусмотренные моделью (ТЦА) не позволительна.

- Оценки Шотландской экспертной комиссии признаются адекватными.

- Использование ресурсов зависит от качества ответа на терапию.

- Ежедневная стоимость применения СИОЗС рассчитывается как средняя стоимость миллиграмма на рынке.

- Данные качества жизни у больных, участвовавших в европейских испытаниях по непосредственному сопоставлению препаратов, адекватно отражают аналогичные показатели у пациентов из Соединенного Королевства.

## Результаты

Результаты анализа приведены в таблице.

**Базовые результаты для 1 и 2 групп со всеми сравниваемыми препаратами**

Группа 1	Дулоксетин	Венлафаксин	Миртазапин	СИОЗС
Ремиссия в течение года	73,6%	70,9%	70,4%	71,1%
QALY	0,665	0,663	0,654	0,656
Стоимость препарата	£223	£128	£137	£140
Стоимость госпитализации	£128	£194	£196	£198
Посещение специалиста (психиатр, врач общей практики)	£543	£585	£516	£486
Прямые медицинские издержки	£543	£585	£516	£486
Приростной анализ	Дулоксетин vs.	Венлафаксин	Миртазапин	СИОЗС
Прирост затрат		-42	27	57
Приростной QALY		0,002	0,012	0,009
Приростное соотношение рентабельности (QALY)		Дулоксетин превосходит венлафаксин	£2353	£6304
Группа 2	Дулоксетин	Венлафаксин	Миртазапин	СИОЗС
Ремиссия в течение года	63,9%	57,6%	60,9%	
QALY	0,637	0,632	0,629	
Стоимость препарата	£251	£283	£224,35	
Стоимость госпитализации	£543	£557	£576	
Посещение специалиста (психиатр, врач общей практики)	£826	£827	£839	
Прямые медицинские издержки	£1622	£1667	£1640	
Приростной анализ	Дулоксетин vs.	Венлафаксин	Миртазапин	
Прирост затрат				
Приростной QALY				
Приростное соотношение рентабельности (QALY)		Дулоксетин превосходит венлафаксин	Дулоксетин превосходит мirtазапин	

*Группа 1.* Базовые выходные данные QALY для дулоксетина и пролонгированного венлафаксина оказались во многом сходными. Меньшие затраты при терапии дулоксетином были связаны с меньшей закупочной стоимостью препарата. Таким образом, дулоксетин является наиболее предпочтительным выбором при терапии депрессии с фармакоэкономической точки зрения.

*Группа 2.* В данной группе авторы отмечают несколько большее преимущество дулоксетина перед пролонгированным венлафаксином (QALY) по сравнению с первой группой. По-прежнему, основным преимуществом является цена, делая терапию несколько более эффективной при меньших затратах. Такие же выводы можно сделать и при сопоставлении с миртазапином.

При анализе чувствительности модели, оказалось, что включение непрямых затрат не отразилось бы на выводах инкрементного анализа. Общая стоимость терапии депрессии увеличилась во всех сценариях. Более того, экономия увеличивалась бы по отношению к пролонгированному венлафаксину; такие же результаты были бы и для дулоксетина, то есть он был бы более эффективным и менее затратным средством, по сравнению с миртазапином и СИОЗС.

### Обсуждение

В результате проведенного анализа, авторы приходят к выводу, что дулоксетин, вероятно, является более выгодным в использовании препаратом по сравнению с СИОЗС, ИОЗСиН и миртазапином у пациентов с депрессией средней степени тяжести. У более «острых» пациентов вероятность большей стоимостной эффективности дулоксетина на 40% превышает таковую у пролонгированного венлафаксина.

Результаты должны интерпретироваться в свете исходных данных. Дулоксетин и пролонгированный венлафаксин показали сходную эффективность в двух сравнительных клинических испытаниях с большей частотой ремиссий, чем у СИОЗС или миртазапина. Как следствие, результаты сравнения пролонгированного венлафаксина и дулоксетина были чувствительны к перемене параметров эффективности, в то время как сравнения с миртазапином и СИОЗС были более устойчивыми. Второе следствие: такие показатели, как закупочная стоимость, дозировки препаратов и другие оказывают существенное влияние на стоимостную эффективность.

Суточные дозировки дулоксетина и пролонгированного венлафаксина базировались на клинических испытаниях, поскольку во время проведения анализа дулоксетин еще не был на рынке достаточное время для наличия достоверных данных. В группе первичной помощи средняя дозировка для пролонгированного венлафаксина составила 116,9 мг/день, что сопоставимо с дозировкой из базы данных – 113 мг/день (Cegedim Strategic Data UK, March

2005). Однако, при повторных обращениях дозировка во время исследования (133 мг/день) была значительно ниже средней (179 мг/день). Для модели было более правильным учитывать дозировки из клинических испытаний: эффективность пролонгированного венлафаксина может быть дозозависимой, и учет рыночных дозировок при анализе повторных обращений нарушил бы результаты по сравнению с дулоксетином, так как повысилась бы стоимость, но не эффективность пролонгированного венлафаксина.

Для того, чтобы изменить стоимостную эффективность в пользу пролонгированного венлафаксина при первичных обращениях, дневная дозировка дулоксетина должна повыситься до 76 мг/день, а дневная дозировка пролонгированного венлафаксина снизиться до 71 мг/день. Авторы сомневаются в такой возможности, учитывая стабильность назначаемых дозировок (Cegedim Strategic Data UK, March 2005 and February 2007).

Авторы считают, что результаты данного исследования должны быть сопоставлены с другими опубликованными фармакоэкономическими исследованиями при депрессии. Недавний обзор стоимостной оценки эффективности терапии депрессии [2] указывает на более чем 20 фармакоэкономических сопоставлений антидепрессантов. Обзор высвечивает проблемы с достоверностью и сопоставимостью фармакоэкономических исследований и указывает на ряд факторов, делающих заключения этих исследований небезошибочными. Конечно, фармакоэкономические исследования антидепрессантов в качестве оценки эффективности используют количество дней без симптомов или шкалы успеха. Это делает результаты данных исследований трудносопоставимыми даже внутри такой узкой области, как психическое здоровье. В.Barrett и соавт. [2] указали на важность учета всех стоимостных факторов, связанных с депрессией, учитывая их большое влияние на число рабочих дней пациента. Наш анализ учитывал фактор потери продуктивности, хотя базовый вероятностный анализ этого не учитывал.

Канадское исследование, проведенное M. van Vaardewyk и соавт. [34], сравнивает пролонгированный венлафаксин и дулоксетин при помощи непрямого сравнения результатов клинических испытаний. Авторы отмечают отличие данного анализа, включая структуру модели, базу данных и оценку эффективности. В этом анализе не различались ремиссии и ответ на терапию без достижения ремиссий. Данные по эффективности были взяты из мета-анализа двух ИОЗСиН, отдающего преимущество венлафаксину. Доза пролонгированного венлафаксина в мета-анализе отличается от дозировки в модели авторов. Канадский анализ учитывал меньший временной промежуток и не учитывал обострение после наступления ремиссии, в то время, как данный анализ показал, что количество обострений является одним из наиболее чувстви-

тельных параметров. Более того, цена дулоксетина в канадской модели базировалась на данных из США с поправкой на разницу цен пролонгированного венлафаксина в США и Канаде.

В проведенном в Испании фармакоэкономическом анализе Е.Васа и С.Рубио-Террес [1] источники данных, структура модели были схожи с канадскими при менее, чем 6-месячном горизонте исследования и количестве дней без симптомов, как оценки результата. Результаты этого исследования также во многом противоречивы.

Количество дней без симптомов является суррогатным исходом, обширно используемым в фармакоэкономических анализах, когда сложно получить достаточно данных для стоимостной оценки. Оценка этого параметра затруднительна, а также не предусматривает различия между ремиссией и ответом на терапию без достижения ремиссии. Следовательно, полученные данные плохо подходят для сопоставления. Временной горизонт в 6 месяцев является слишком коротким для большого депрессивного эпизода. Антидепрессантам требуется, как правило, 2–3 недели для улучшения состояния. Рекомендован прием терапии в течение 6 месяцев после достижения ремиссии NICE [17].

Указанные различия делают невозможным сопоставление результатов с данными фармакоэкономических исследований дулоксетина и пролонгированного венлафаксина. Проведение непрямых исследований могло бы объяснить различие в количестве ремиссий и оценке терапии. Похоже, что цена препаратов является наиболее значимым фактором, объясняющим различие в затратах в канадском исследовании, однако, это сложно подтвердить так как ценовые составляющие не были опубликованы. И, хотя результаты исследований представлены в разных модальностях, выводы этих двух публикаций можно сравнивать с нашими: оба вида терапии незначительно отличаются по эффективно-

сти, а результаты чувствительны к небольшим изменениям данных по эффективности или стоимости. Фармакоэкономическое исследование А.Венедикт и соавт. заполняет пробел среди существующих экономических обоснований затрат на современную антидепрессивную терапию в Соединенном Королевстве. Оно сопоставимо с принятыми требованиями. Оно проводилось с учетом вероятностей, чтобы избежать погрешности при одновременном вводе параметров. Четырех и трехнаправленные вероятностные сравнения среди больных депрессией средней и тяжелой степени тяжести позволили провести более полный сравнительный анализ, чем простые двухсторонние сравнения.

В заключение указывается, что в модели с длительностью терапии в 48 недель, дулоксетин и пролонгированный венлафаксин демонстрируют схожую экономическую эффективность при лечении пациентов с депрессией средней и средне-тяжелой степени тяжести (HAM-D-17>19) и чуть большую – у дулоксетина при терапии тяжелых депрессий (HAM-D-17>25). Учитывая меньшую суточную стоимость дулоксетина по сравнению с венлафаксином, данный препарат может являться одним из первоочередных стоимостно-эффективных средств при выборе терапии депрессии. Не удивительно, что оба препарата, являясь схожими по эффективности, будучи более эффективными, чем СИОЗС, при сопоставлении друг с другом демонстрируют реципрокные отношения, балансирующие буквально по лезвию ножа. Несмотря на более частое преимущество дулоксетина в стоимостно-эффективных соотношениях, в некоторых случаях преимущество можно отдать пролонгированному венлафаксину, что подтверждается и данным, и канадским исследованиями. Другие факторы, такие как профиль безопасности препарата или возможности лечащего врача, могут также влиять на выбор того или иного антидепрессивного средства.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Baca E., Rubio-Terres C. Analysis farmacoeconomico del tratamiento del trastorno depresivo mayor con venlafaxina retard o duloxetine. *Pharmacoecon.* -span // Res. Artic. 2006. Vol. 3, N 3. P. 89–98.
2. Barrett B., Byford S., Knapp M. Evidence of cost-effective treatments for depression: a systematic review // *J. Affect. Disord.* 2005. Vol. 84. P. 1–13.
3. Briggs A., Fenn P. Confidence intervals or surfaces? Uncertainty on the cost-effectiveness plane // *Health Econ.* 1998. Vol. 7. P. 723–740.
4. Detke M.J., Lu Y., Goldstein D.J. et al. Duloxetine, 60 mg once daily, for major depressive disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial // *Clin. Psychiatry.* 2002. Vol. 63, N 4. P. 308–315.
5. Detke M.J., Lu Y., Goldstein D.J., McNamara R.K., Demitrack M.A. Duloxetine 60 mg daily dosing versus placebo in the acute treatment of major depression // *J. Psychiatr. Res.* 2002. Vol. 36, N 6. P. 383–390.
6. Detke M.J., Wiltse C.G., Mallinckrodt C.H. et al. Duloxetine in the acute and long-term treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2004. Vol. 14, N 6. P. 457–470.
7. Drummond M., McGuire A. Economic evaluation in health care: merging theory with practice. Oxford University Press/Office of Health Economics, 2001.
8. Goldstein D.J., Lu Y., Detke M.J. et al. Duloxetine in the treatment of depression: a double-blind placebo-controlled comparison with paroxetine // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2004. Vol. 24. P. 389–399.
9. Hudson J.I., Perahia D.G., Gilaberte I. et al. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: an open-label study // *BMC Psychiatry.* 2007. Vol. 28, N 7. P. 43.
10. Kennedy N., Abbott R., Paykel E.S. Remission and recurrence of depression in the maintenance era: long-term outcome in a Cambridge cohort // *Psychol. Med.* 2003. Vol. 33, N 5. P. 827–838.
11. Kroenke K., West S.L., Swindle R. et al. Similar effectiveness of paroxetine, fluoxetine, and sertraline in primary care: a randomized trial // *JAMA.* 2001. Vol. 286. P. 2947–2955.
12. Kruijshaar M.E., Hoeymans N., Bijl R.V. et al. Levels of disability in major depression: findings from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS) // *Affect. Dis.* 2003. Vol. 77. P. 53–64.
13. Llorca P.M., Fernandez J.L. Escitalopram in the treatment of major depressive disorder: clinical efficacy, tolerability and cost-effectiveness vs. venlafaxine extended-release formulation // *Int. J. Clin. Pract.* 2007. Vol. 61, N 4. P. 702–710.
14. Malone D.C. A budget-impact and cost-effectiveness model for second line treatment of major depression // *J. Manag. Care Pharm.* 2007. Vol. 13, Suppl. A. P. S8–S18.
15. Munoz R.A. American psychiatric association practice guidelines for the treatment of psychiatric disorders: Compendium 2000 // *Am. J. Psychiatry.* 2002. Vol. 159. P. 1066.
16. Nemeroff C.B., Owens M.J. Pharmacologic differences among the SSRIs: focus on monoamine transporters and the HPA axis // *CNS Spectr.* 2004. Vol. 9, Suppl. 4. P. 23–31.

17. NICE. National Institute of Clinical Excellence Guide to the Methods of Technology Appraisal, April, 2004 (Ref N0515), paragraphs 6.2.6.10–11.

18. The new NICE version is from June 2008. accessed May 2009: <http://www.nice.org.uk/about/nice/howweknow/devnitech/technologyappraisalprocessguides/guidecochemethodsoftotechnologyappraisal.jsp?domedia=1&mid=B52851A3-19B9-EOB5-48284D172BD8459>.

19. National Institute of Clinical Excellence, 2007. Depression: management of depression in primary and secondary care – NICE guidance. Clinical Guideline 23. Issued in 2004, amended in April, 2007.

20. Office for National Statistics (ONS), 2000. Key Health Statistics from General Practice 1998. Table 5A7: Prevalence of treated depression per 1000 patients, by age, sex and calendar year: 1994–98.

21. Paykel E.S., Brugha T., Fryers T. Size and burden of depressive disorders in Europe // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2005. Vol. 15, N 4. P. 411–423.

22. Perahia D.G., Kajdasz D.K., Royer M.C. et al. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: an assessment of the relationship between outcomes and episode characteristics // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2006. Vol. 21. P. 285–295.

23. Perahia D.G., Pritchett Y.L., Kajdasz D.K. et al. A randomized, double-blind comparison of duloxetine and venlafaxine in the treatment of patients with major depressive disorder // *Psychiatr. Res.* 2008. Vol. 42. P. 22–34.

24. Revicki D.A., Wood M. Patient-assigned health state utilities for depression-related outcomes: differences by depression severity and antidepressant medications // *Affect. Disord.* 1998. Vol. 48. P. 25–36.

25. Sorensen J., Stage K.B., Damsbo N. et al. A Danish cost-effectiveness model of escitalopram in comparison with citalopram and venlafaxine as first-line treatments for major depressive disorder in primary care // *Nord. J. Psychiatry.* 2007. Vol. 61, N 2. P. 100–108.

26. Stahl S., Zivkov M., Reimitz P.E. et al. Meta-analysis of randomiz-

ed, double-blind, placebo-controlled, efficacy and safety studies of mirtazapine versus amitriptyline in major depression // *Acta Psychiatr. Scand.* 1997. Vol. 391. P. 22–30.

27. Stinnett A.A., Paltiel A.D. Estimating CE ratios under second-order uncertainty: the mean ratio versus the ratio of means // *Med. Decis. Mak.* 1997. Vol. 17. P. 483–489.

28. Swindle R.W., Mallinckrodt C.H. et al. Efficacy of duloxetine treatment: analysis of pooled data from six placebo- and SSRI- controlled clinical trial. Poster presented at ECNP, 2004.

29. Thase M. et al. Remission in placebo-controlled trials of duloxetine with an SSRI comparator. American Psychiatric Association conference. 2003.

30. Thase M.E., Tran P.V., Wiltse C. et al. Cardiovascular profile of duloxetine, a dual, reuptake inhibitor of serotonin and norepinephrine // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2005. Vol. 25, N 2. P. 132–140.

31. Thase M.E., Pritchett Y.L., Ossanna M.J. et al. Efficacy of duloxetine and selective serotonin reuptake inhibitors: comparisons as assessed by remission rates in patients with major depressive disorder // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2007. Vol. 27, N 6. P. 672–676.

32. The ESEMeD/MHEDEA2000 Investigators\*. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project // *Acta Psychiatr. Scand.* 2004. Suppl. 420. P. 21–27.

33. Thomas C.M., Morris S. Cost of depression among adults in England in 2000 // *Br. J. Psychiatry.* 2003. Vol. 183. P. 514–519.

34. van Baardewyk M., Vis P.M., Einarson T.R. Cost effectiveness of duloxetine compared with venlafaxine-XR in the treatment of major depressive disorder // *Clin. Med. Res. Opin.* 2005. Vol. 21, N 8. P. 1271–1279.

35. World Health Organization. The world health report 2001 – mental health: new understanding, new hope, 2001.

## ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ДУЛОКСЕТИНА В СРАВНЕНИИ С СЕЛЕКТИВНЫМИ ИНГИБИТОРАМИ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА И ВЕНЛАФАКСИНОМ ДЛИТЕЛЬНОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬШОГО ДЕПРЕССИВНОГО РАССТРОЙСТВА В ШОТЛАНДИИ

A. Бенедикт, X. Ареллано, E. ДеКок, Дж. Байрд

Большое депрессивное расстройство обуславливает существенные прямые и косвенные затраты на здравоохранение. Несмотря на имеющееся разнообразие различных видов терапии депрессий, остается значительная потребность в эффективной психофармакотерапии. Дулоксетин является сбалансированным ингибитором обратного захвата серотонина и норадреналина с благоприятным профилем переносимости. В Соединенном Королевстве была произведена оценка экономической целесообразности дулоксетина по сравнению с СИОЗС, венлафаксином длительного высвобождения и мirtазапином.

Методы. Для оценки клинического и экономического эффектов на протяжении одного года был разработан анализ выработки решений для терапии большой депрессии. Состояние пациентов при этом может оцениваться как ремиссия, ответ на терапию без достижения ремиссии, отсутствие ответа на терапию, обострение, отказ от терапии. В качестве оцениваемых параметров были выбраны суммарные затраты на терапию и год жизни, скорректированный на ее качество (QALY, quality-adjusted life years). Данные по использованию ресур-

сов были взяты из литературы и в результате консультаций с практикующими врачами. Достоверность полученных данных с поправкой на допущения при моделировании была рассчитана при помощи расширенного анализа чувствительности.

Результаты. Дулоксетин, будучи настолько же эффективным, как и венлафаксин длительного высвобождения, но имея более низкую стоимость, является более рентабельным при терапии как среднестатистической популяции больных депрессией, так и у более тяжелого контингента.

Ограничения. Результаты затрат/эффективности чувствительны к изменению параметров при получении исходных данных специалистов.

Выводы. Дулоксетин является одним из антидепрессантов с доказанной рентабельностью применения. Имея сходную эффективность с венлафаксином длительного высвобождения, но различный профиль побочных действий, дулоксетин дополняет собой палитру антидепрессивных средств, что безусловно будет оценено пациентами.

**Ключевые слова:** экономическая оценка, антидепрессанты, большое депрессивное расстройство.

## ECONOMIC EVALUATION OF DULOXETINE VS. SEROTONIN SELECTIVE REUPTAKE INHIBITORS AND VENLAFAXINE XR IN TREATING MAJOR DEPRESSIVE DISORDER IN SCOTLAND

A. Benedict, J. Arellano, E. De Cock, J. Baird

Major depressive disorders (MDD) are responsible for substantial direct and indirect health care costs. Despite the availability of numerous treatments, the need for effective pharmacotherapy remains. Duloxetine is a relatively balanced serotonin norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI) with favourable clinical and tolerability profile. The cost-effectiveness of Duloxetine vs. established SSRIs, Venlafaxine XR and Mirtazapine was estimated in the UK.

Methods: A decision analysis simulating clinical management of MDD was developed to estimate health and economic impacts of alternative treatments over one year. Patients on treatment experience remission, response without remission, no response, relapse or discontinue the initial regimen. Model outcomes were total treatment cost and quality-adjusted life years. Resource utilization data were derived from literature and practicing

UK psychiatrists and GPs. The robustness of findings with respect to modeling assumptions was assessed in extensive sensitivity analyses.

Results: With similar efficacy to Venlafaxine XR but lower drug costs, Duloxetine is less costly and marginally more effective than Venlafaxine XR both in the overall MDD population and in a more severe subgroup.

Limitations: Cost-effectiveness results are sensitive to changes in efficacy parameters and resource use data were collected from physician panel.

Conclusions: Duloxetine represents an important option in the treatment of MDD that can be recommended on economic grounds. With similar efficacy and different side-effect profile to Venlafaxine XR it represents a valuable choice to MDD patients.

**Key words:** economic evaluation, antidepressants, major depressive disorder.