

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЭСЦИТАЛОПРАМА В ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

А. Б. Шмуклер

Отделение внебольничной психиатрии и организации психиатрической помощи Московского НИИ психиатрии

В настоящее время особое внимание уделяется качеству психиатрической помощи, ее эффективности, возможности оказывать влияние на долгосрочный прогноз заболевания. С этой точки зрения рассматриваются в том числе и новые, недавно появившиеся в арсенале психиатра психотропные средства. При этом оценивается не только их клиническая эффективность, влияние на психопатологическую симптоматику, но, во все большей степени, переносимость и безопасность применения, возможность улучшения социального функционирования и качества жизни больных, а также стоимость лечения в краткосрочной и долгосрочной перспективе.

Последний аспект, казалось бы, не связанный с собственно медицинской стороной проблемы, приобретает все большее значение при выборе той или иной терапевтической тактики. Фактически речь идет о ресурсосберегающих подходах, позволяющих получить максимальный результат при минимизации затрат на лечение. Неоднозначность решения данной задачи способствует появлению значительного количества исследований в этом направлении. Создано и активно функционирует Международное общество фармакоэкономических исследований (ISPOR), активным членом которого является Россия.

В настоящее время разработано множество подходов, позволяющих оценить экономический аспект оказания помощи. В целом, их можно разделить на два основных направления. В первом случае дается экономическая оценка «действенности» (efficacy) препарата, основанная на результатах исследований, выполненных согласно жесткого протокола, регламентирующего, в известной мере, искусственные, «экспериментальные» условия, во втором – исследования выполняются в натуралистических условиях повседневной клинической практики и направлены на оценку эффективности (effectiveness) лекарственного средства.

Выделяются несколько видов фармакоэкономической оценки (2): 1) анализ «затраты-эффектив-

ность» (cost-effectiveness analysis); 2) анализ «затраты-выгода» (cost-benefit analysis); 3) анализ «затраты-полезность» (cost-utility analysis); 4) анализ «затраты-последствия» (cost-consequences analysis); 5) анализ «минимизации затрат» (cost-minimisation analysis) и 6) анализ стоимости болезни (cost-of-illness analysis).

Одним из наиболее часто используемых методов оценки является анализ «затраты-эффективность». В этих случаях стоимость лечения соотносится с уменьшением тяжести расстройств, измеряемых в том числе с помощью психометрических шкал, рядом клинико-организационных показателей (обращаемость за психиатрической помощью, частота и длительность стационаризований и пр.), выраженностью побочных эффектов терапии, требующих дополнительных затрат на их лечение, а также снижающих уровень социального функционирования и качества жизни больных и членов их семьи.

Последнее в настоящее время рассматривается как важнейший индикатор эффективности оказываемой помощи (4) и, таким образом, имеет существенное значение для экономической оценки лечения. В связи с этим вводится такой показатель, как QALYs, интегрирующий клинические характеристики и качество жизни. Один год «абсолютного здоровья» принимается за 1 QALY, смерть соответствует 0, а «невыносимые страдания» – отрицательным величинам.

Различают прямые (медицинские), косвенные (социальные) затраты и так называемые неосозаемые (нематериальные) потери. Прямые затраты включают в себя ресурсы системы здравоохранения на диагностику и лечение больных, в том числе на медикаменты и госпитализацию, которая является наиболее затратной и «съедает» значительную долю средств, выделенных на оказание медицинской помощи.

Косвенные затраты складываются из экономических потерь, которые понесло общество в связи с тем или иным заболеванием («недополучение» внутреннего валового продукта вследствие

снижения или утраты трудоспособности пациента, а также уменьшения занятости членов его семьи, затраты на его социальное обеспечение и пр.). И, наконец, «неосязаемые потери» определяются нагрузкой на семью больного, психоэмоциональным стрессом, потерей времени, которое могло бы быть использовано на ведение домашнего хозяйства, отдых, занятия хобби, которые трудно учесть в денежном выражении, но которые безусловно имеют влияние на материальное благополучие.

Одним из наиболее затратных психических заболеваний являются депрессивные расстройства, что обусловлено, с одной стороны, их значительной распространенностью, а с другой – большой стоимостью для общества как в связи с прямыми, так и, особенно, косвенными потерями. Так, в Великобритании «стоимость депрессии» в начале 90-х годов прошлого века составляла 3,5 млрд английских фунтов (29) и возросла к 2000 г. до 9 млрд (44), в США – 44 млрд долларов (23), в Швеции – 1,8 млрд крон (31), в Бельгии (1998 г.) – 100 млн евро (14). При этом, на долю медицинских затрат приходилось, по данным разных авторов, от 16–18% до 25–28% общих расходов (23, 28, 29). Среди прямых затрат 43–75% занимала стоимость госпитализации и лишь 2–11% – расходы на лекарственные препараты (7, 44). Следует отметить, что данные пропорции стоимости лечения в западных странах значительно отличаются от российских, где затраты на лекарственное обеспечение составляют 15–38% бюджета учреждений здравоохранения (3). В частности, в Москве стоимость амбулаторной терапии даже более дешевыми традиционными препаратами достигает 20% прямых затрат (2).

На общей стоимости терапии в значительной степени сказывается цена используемых препаратов (особенно это касается нашей страны, где затраты на собственно психиатрическое обслуживание, в том числе и стационарное, оплату труда персонала непропорционально занижены). Новые поколения психотропных средств оказываются более дорогими по сравнению с используемыми ранее, но, в то же время, они обладают рядом преимуществ, что ставит задачу анализа их стоимостной эффективности.

Одним из таких новых антидепрессантов является S-циталопрам (эсциталопрам) – активный изомер циталопрама, в противоположность другому, неактивному изомеру – R-циталопраму (5). За последние несколько лет препарат зарегистрирован в ряде европейских стран, в том числе и в России (торговое название – ципралекс).

Как видно из значительного количества исследований (8, 11–13, 22, 30, 34, 39, 41, 42), эсциталопрам является эффективным антидепрессантом, оказывающим терапевтическое действие, даже превосходящее действие его предшественника –

циталопрама. При этом эффект эсциталопрама проявляется не только в отношении депрессий умеренной тяжести, но и тяжелых (что представляется чрезвычайно важным, поскольку в некоторых работах отмечается, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина в большей степени показаны для легких депрессивных состояний и менее эффективны в случаях более тяжелых депрессий). В частности, в исследовании U.M.Lerola и соавт. (30) продемонстрировано, что эсциталопрам эффективнее циталопрама у больных, тяжесть расстройств у которых в среднем составляла 29 баллов по шкале Монгомери-Асберг. Преимущество эсциталопрама проявлялось как в количестве респондеров, так и числе пациентов, достигших ремиссии. Мета-анализ P.Auquier и соавт. (6) также подтвердил преимущество эсциталопрама у больных с тяжелыми депрессиями (тяжесть расстройств по MADRS \geq 35).

В связи с этим интересно сопоставление эсциталопрама с так называемыми антидепрессантами двойного действия (ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина), которые считаются показанными для лечения тяжелых депрессий. Сопоставление эсциталопрама и венлафаксина выявило сходную эффективность обоих препаратов (8, 34), причем в группе тяжелых депрессий (MADRS \geq 30) эсциталопрам (20 мг/сут) обнаруживал статистически значимо лучшие результаты ($p\leq 0,05$) в отношении редукции расстройств по сравнению с венлафаксином в дозе 225 мг/сут (8). Период достижения эффекта (response) и становления ремиссии также оказался короче ($p\leq 0,05$) в группе эсциталопрама (34).

Чрезвычайно существенным для фармакоэкономической оценки препарата является его подерживающее и противорецидивное действие. Как показано в ряде исследований (13, 39, 42), при длительном применении эсциталопрама (1 год) отмечается дальнейшая редукция остаточной субдепрессивной симптоматики и значительно возрастает число больных, достигших состояния ремиссии, при сокращении риска развития повторной фазы. При этом немаловажным представляется переносимость препарата, особенно при его длительном приеме, что сказывается на соблюдении пациентом предписанного режима терапии и, таким образом, влияет на риск развития обострения. Как следует из многочисленных исследований (11, 13, 30, 34, 41), эсциталопрам не вызывает значительных побочных эффектов. Последние (чаще представленные тошнотой и головной болью), как правило, выражены нерезко, переходящи и не требуют смены препарата. Так, при приеме эсциталопрама в течение 12 мес. (общая продолжительность лечения – 487 человеколет) только у 9% больных терапия была отменена вследствие плохой переносимости (43).

Еще одним фактором, сказывающимся на экономических показателях, является динамика социальных характеристик пациентов. Депрессивная симптоматика считается одной из наиболее влияющих на социальное функционирование и качество жизни больных (1, 4, 26). При этом отсутствует прямой параллелизм между редуцией депрессивных переживаний и улучшением качества жизни пациентов, что сказывается на комплаентности больных и таким образом влияет на прогноз заболевания. Оценивая с этой точки зрения эсциталопрам, следует отметить, что к настоящему времени имеются убедительные данные, указывающие на улучшение социальных характеристик и показателей качества жизни больных при их терапии данным препаратом (11–13, 34).

Представленные выше особенности действия эсциталопрама в значительной степени обуславливают экономическую целесообразность его использования. В частности, рядом авторов приводятся полученные в разных странах (Бельгия, Великобритания, Норвегия, Финляндия, Швеция) результаты 6-месячного сопоставления препарата с другими селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС), демонстрирующие более низкие прямые расходы в отношении «успешно пролеченных» (достигших ремиссии) пациентов при терапии эсциталопрамом по сравнению с флуоксетином и сертралином (13, 18–20). В работах из скандинавских стран косвенные расходы на «успешно пролеченного» больного также оказались ниже в группе эсциталопрама по сравнению с флуоксетином.

Преимущества эсциталопрама выявлены и при оценке «затраты-эффективность», осуществленном авторами исследований в Великобритании и Бельгии (13). Переход с СИОЗС (флуоксетина или сертралина) на эсциталопрам, как показано при инкрементальном анализе, также приводит к снижению стоимости лечения больных, достигших состояния ремиссии. Все полученные результаты были устойчивыми (согласно результатам универсального чувствительного анализа).

Кроме того, следует отметить, что показатели QALYs для изученных антидепрессантов были близкими. Это означает, что влияние препаратов на качество жизни пациентов в течение 6 месяцев терапии существенно не различалось. Однако прямые, а в ряде работ и косвенные расходы при применении эсциталопрама были ниже, и, следовательно, ожидаемая стоимость единицы QALY была в этом случае меньше. Проведенный в некоторых работах инкрементальный анализ прямых расходов на единицу QALY подтвердил лучшую стоимостную эффективность данного препарата (13).

Чрезвычайно интересным представляется сопоставление эсциталопрама и его предшественника – циталопрама. Такая попытка, в частности,

делается в исследовании М.Е.Н.Нemels и соавт. (24). В работе был осуществлен анализ «затраты-эффективность» 6-месячного лечения данными препаратами больных большой депрессией в Австрии. Начальный этап представлял собой 8-недельное рандомизированное сопоставление исследуемых препаратов, назначаемых врачами общей практики. В дальнейшем, пациентам, оставшимся в исследовании, помощь осуществлялась в соответствии с алгоритмом («деревом принятия решения»), который отражал сложившуюся в стране практику и рекомендации экспертов, что приближало данное исследование к натуралистическому.

Основным критерием результативности терапии считалось достижение ремиссии ($MADRS \leq 12$). В случаях неэффективности (недостаточной эффективности) первоначального лечения допускалось (как и в реальных условиях повседневной клинической практики) повышение дозы препарата, переход на другие антидепрессанты, а также направление за специализированной психиатрической помощью, включая госпитализацию.

К концу 6-месячного периода эффективность терапии оказалась выше в группе эсциталопрама. Кроме того, в этой группе результаты были лучше по таким показателям, как необходимость увеличения дозы препарата, его замены на другой, направление к психиатру, госпитализация. Таким образом, прямые расходы (включая стоимость лекарственного обеспечения, первичную и вторичную специализированную помощь) были ниже в группе эсциталопрама по сравнению с циталопрамом. Косвенные расходы (количество дней временной нетрудоспособности) также оказались ниже при лечении больных, получающих эсциталопрам.

Кроме того, эти же авторы (25) провели анализ стоимостной эффективности применения эсциталопрама (163 чел.) в сравнении с циталопрамом (168 чел.) у больных с тяжелой депрессией ($MADRS \geq 30$, средний балл 33,0 и 33,3 соответственно). В изучаемую выборку вошли пациенты, принимавшие участие в трех 8-недельных двойных слепых плацебо контролируемых исследованиях. Дальнейшее их «движение» рассматривалось в соответствии с тремя возможными алгоритмами: 1) основная модель, предусматривающая продолжение терапии вплоть до достижения ремиссии или сохранения той или иной степени выраженности депрессии; 2) отказ от лечения с возможностью дополнительного наблюдения больных врачами общей практики или психиатрами; 3) совершение суицидальной попытки.

Ряд необходимых для анализа данных (вероятность достижения ремиссионного состояния к концу 6 месяца лечения при различных терапевтических стратегиях, риск развития побочных эффектов на этапе поддерживающей терапии,

возможность прекращения лечения, вероятность совершения суицидальной попытки, частота и длительность госпитализаций, количество посещений врача общей практики и психиатра, а также число дней временной нетрудоспособности) были заимствованы из литературных источников (10, 12, 13, 37).

Результаты проведенных расчетов показали, что при использовании эсциталопрама для лечения тяжелых депрессий число больных, достигших и сохраняющих к 6 месяцу терапии состояние ремиссии, оказывается выше по сравнению с количеством пациентов, получающих циталопрам (53,7% и 48,7% соответственно). Кроме того, были выявлены значительно меньшая (почти на треть) ожидаемая стоимость успешного (завершившегося формированием ремиссии) лечения больных эсциталопрамом, а также уменьшение (на 24,4%) при его использовании расходов с учетом потерь в связи с временной нетрудоспособностью пациентов.

Устойчивость полученных в обеих работах данных была подтверждена при чувствительном анализе. В целом, авторы делают вывод, что эсциталопрам является препаратом выбора для лечения большой депрессии (в том числе при значительной ее выраженности) как с точки зрения клинической, так и стоимостной эффективности.

Близкий к приведенному выше подход был использован в работе M.Loethgren и соавт. (31). Авторы осуществили анализ «затраты-эффективность» при применении эсциталопрама (10–20 мг/сут) в системе первичной медицинской помощи в Швеции (группами сравнения являлись пациенты, получавшие циталопрам 20–40 мг/сут или венлафаксин в дозе 75–150 мг/сут)*. Результаты 8-недельного клинического исследования были экстраполированы на период 6 месяцев. Согласно терапевтической модели на основе «дерева принятия решений» в случаях недостаточной эффективности лечения на начальном этапе (8 недель) или неудовлетворительной переносимости терапии, было возможно изменение дозы препарата, назначение другого антидепрессанта, а при неуспехе данных мер – направление к специалисту-психиатру. Ряд необходимых для анализа данных был взят из других источников (9, 12, 16, 27, 30, 32, 35, 36, 38, 40).

Результаты исследования показали более низкую стоимость длительного лечения эсциталопрамом по сравнению с циталопрамом как в отношении прямых, так и косвенных расходов, связанных с временной нетрудоспособностью пациентов (преимущества по сравнению с вен-

лафаксином были выражены в меньшей степени). Проведенный чувствительный анализ продемонстрировал устойчивость данных выводов как при максимально благоприятном, так и пессимистическом «сценарии». Более того, было показано, что использование эсциталопрама по сравнению с циталопрамом остается «доминирующей стратегией» в 99,3% случаев с точки зрения использования ресурсов здравоохранения и в 99,9% случаев в «социальной перспективе», учитывающей дни временной нетрудоспособности. Сравнение с венлафаксином выявило, что в 64,9% и 64,1% случаев соответственно доминировал эсциталопрам, хотя в 20,2% и 29,5% отмечалось преимущество венлафаксина.

Еще одна работа, оценивающая стоимостную эффективность эсциталопрама по сравнению с циталопрамом и венлафаксином, была выполнена в Бельгии (14). В исследовании участвовали 109 врачей общей практики и 31 психиатр. Методологически оно было аналогичным проведенному в Австрии (24). Терапевтические подходы соответствовали принятым в повседневной клинической практике и стандартам оказания помощи больным с большой депрессией в Бельгии. Большинство данных для фармакоэкономического анализа (уровень ремиссий при различных терапевтических стратегиях, частота обострений, суицидальных попыток, направлений к психиатру и госпитализаций, вероятность развития побочных эффектов терапии, отказы от лечения и пр.) было взято из литературных источников, приведенных выше при описании предшествующих работ.

Полученные результаты продемонстрировали преимущества эсциталопрама по сравнению с циталопрамом как в отношении количества больных, достигших ремиссии ($62,3 \pm 2,2$ и $57,2 \pm 2,2$ соответственно), так и успешной терапии без необходимости увеличения дозы, смены препарата или направления к психиатру. К концу 6 месяца лечения ожидаемые прямые затраты при использовании эсциталопрама оказались несколько ниже расходов на терапию циталопрамом, несмотря на обратное соотношение цены препаратов. Более заметными были преимущества эсциталопрама в отношении ожидаемой стоимости лечения пациентов, достигших ремиссии (экономия 14,9% с точки зрения страхового покрытия и 19,6% в социальной перспективе).

При сопоставлении эсциталопрама и венлафаксина процент достижения ремиссии оказался близким в обеих группах ($67,0 \pm 2,4$ и $66,6 \pm 2,4$ соответственно). С точки зрения покрытия страховых расходов, эсциталопрам был несколько дешевле венлафаксина (на 5,1%) при ведущем влиянии на стоимость лечения собственно цены препарата. Аналогичный результат был получен и при рассмотрении расходов в социальной перспективе.

* имеются сведения о лучшей стоимостной эффективности венлафаксина по сравнению с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (15, 21).

И, наконец, еще одна аналогичная работа была проведена в Великобритании (44). Методологически она была сходна с представленными выше, введя лишь небольшие коррективы, обусловленные национальными особенностями оказания специализированной психиатрической помощи.

Полученные результаты подтвердили более высокую стоимостную эффективность эсциталопрама по сравнению с циталопрамом: экономия прямых расходов составила 17,0%, а для пациентов, достигших ремиссии – 27,4%; в социальной перспективе – 14,2% и 24,2% соответственно. Сопоставление с венлафаксином также выявило определенные преимущества эсциталопрама: ожидаемые прямые расходы были ниже на 10,4%, а в случаях ремиссии – на 11,1%. В социальной перспективе различия между препаратами были минимальными. Сенситивный анализ выявил устойчивость данных результатов. Применение эсциталопрама оставалось «доминирующей стратегией» по сравнению с циталопрамом более чем в 99% случаев, в то время как по сравнению с венлафаксином преимущества были менее выражены: эсциталопрам являлся «доминирующей стратегией» в 60,6%, а в социальной перспективе – в 54,2% случаев.

Как видно, результаты, полученные в представленных фармакоэкономических исследованиях, проведенных в разных странах, показывают стоимостную эффективность эсциталопрама по сравнению с циталопрамом и, в меньшей степени, венлафаксином. Вместе с тем, можно отметить определенные национальные различия, зависящие от особенностей финансирования медицинской помощи. Поэтому значительный интерес представляет работа, проведенная в ряде европейских стран (Великобритания, Франция, Германия, Испания, Дания и Финляндия) и позволяющая показать усредненную картину стоимости лечения этими препаратами (17, 33, 34).

В рамках 8-недельного рандомизированного двойного слепого мультицентрового клинического изучения применения эсциталопрама и венлафаксина в общеймедицинской практике у больных с умеренной-тяжелой депрессией был проведен проспективный фармакоэкономический анализ. Авторы проанализировали показатели в отношении 245 пациентов с большой депрессией по DSM-IV, получавших либо эсциталопрам в дозе 10–20 мг в сутки (122 чел., основная группа), либо венлафаксин в дозе 75–150 мг в сутки (123 чел., контрольная группа).

В работе было выявлено значительное снижение обращаемости к врачам общей практики и психиатрам в каждой из групп при так называемом зеркальном сопоставлении данных (3 месяца до назначения антидепрессивной терапии и 8 недель лечения исследуемыми препаратами) и близкие ее значения к концу исследования при сравнении обеих групп между собой. Сопутству-

ющее лечение назначалось также сходному числу пациентов. За период терапии исследуемыми препаратами ни один больной, получавший эсциталопрам, не был госпитализирован, в то время как среди пациентов контрольной группы 3% было стационарировано, однако по показаниям, не связанным с депрессией. Также не было выявлено существенных различий между группами в отношении динамики показателей качества жизни (опросник EuroQOL), которые обнаруживали значимое улучшение по сравнению с исходным уровнем.

Использование «ресурсов здравоохранения» (клиническое обследование, лабораторные анализы, медикаментозное лечение, госпитализация, посещения врачей) оказалось ниже в основной группе по сравнению с контрольной (€110 и €161 соответственно). При этом, средняя стоимость медикаментозного лечения составила €62 для пациентов, получающих эсциталопрам, и €84 в группе венлафаксина (соответственно 56% и 52% общих расходов); расходы на стационарное лечение – в среднем €46 на человека в контрольной группе при отсутствии таковых в основной. За вычетом расходов на госпитализацию, которая, как уже указывалось, не была связана с аффективной симптоматикой, величина «ресурсных» затрат в обеих группах становилась практически равной (€110 и €115), хотя авторы указывают на то, что всегда достаточно сложно с уверенностью исключить влияние депрессивных расстройств на ухудшение соматического статуса.

Математическая обработка полученных результатов выявила значительные преимущества в стоимостном отношении эсциталопрама по сравнению с венлафаксином. Так, мультивариантный анализ показал, что прямые расходы в исследуемый период, рассчитанные с учетом данных, зарегистрировавшихся в течение предшествующих трех месяцев, оказались на 40% выше при назначении венлафаксина по сравнению с эсциталопрамом ($p \leq 0,05$). Инкрементальный анализ «затраты-эффективность» также обнаружил преимущества основной группы в отношении использования «ресурсов здравоохранения», хотя межгрупповых различий по показателям качества жизни выявлено не было. Оценка стоимостных характеристик в «социальной перспективе» (стоимость «больничного листа») выявила аналогичные закономерности, демонстрирующие преимущества эсциталопрама, хотя и не достигающие статистически значимого уровня.

Авторы отмечают, что эсциталопрам имеет близкую с венлафаксином эффективность, однако демонстрирует некоторые преимущества в стоимостном отношении. При этом указывается на определенные ограничения данной работы, в частности, на небольшую величину выборки, ориентированную на получение клинических различий, но недостаточную для целей фармакоэко-

номических исследований. Длительность проводимой терапии (8 недель) также мала для оценки стоимостных показателей лечения.

В целом, следует отметить ресурсосберегающую роль использования эсциталопрама. Так, расчеты, проведенные в работе С. Francois и соавт. (18), показали, что применение препарата в Финляндии увеличило бы бюджет на закупку антидепрессантов на 4,2%, но за счет уменьшения других расходов, направляемых на лечение депрессии, общая экономия средств, поглотив дополнительные затраты, составила бы 3,3%. Если предположить, что все больные, получающие циталопрам, будут переведены на эсциталопрам, то сокращение расходов составит 2,4–4,4% (13).

Таким образом, новый антидепрессант эсциталопрам (ципралекс) является эффективным и хорошо переносимым препаратом, значительно расширяющим возможности практической психи-

атрии. Данные многочисленных исследований указывают, что по влиянию на ряд клинических и социальных показателей он превосходит СИОЗС (включая его предшественник – циталопрам), а также, в определенной степени, антидепрессанты двойного действия (венлафаксин). Продемонстрирована экономическая целесообразность его применения, позволяющая при лучшей эффективности снижать стоимость оказания психиатрической помощи как в плане прямых медицинских затрат, так и косвенных социальных расходов. Вместе с тем, национальные различия организации здравоохранения в разных странах не позволяют механически переносить фармакоэкономическую оценку препарата, сделанную на основе зарубежных данных, на отечественную практику, что требует проведения собственных исследований, доказывающих его стоимостную эффективность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Алдонин А.Н. и соавт. Фармакоэкономические аспекты лечения депрессивных состояний паксиллом // Социальная и клиническая психиатрия. – 1998. – Т. 8, № 1. – С. 55–62.
2. Гурович И.Я., Любов Е.Б. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика в психиатрии. – М., 2003. – 264 с.
3. Кузьмин Ю.Ф., Блохин А.Б., Васильцова Л.И. К проблеме реформирования служб обеспечения лечебно-профилактических учреждений // Организация здравоохранения: проблемы и решения. – Екатеринбург, 2000. – С. 69–74.
4. Шмуклер А.Б. Социальное функционирование и качество жизни психически больных. Дис. ... докт. мед. наук. – М., 1999. – 323 с.
5. Шмуклер А.Б. S-циталопрам: новые достижения в терапии антидепрессантами – селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (по данным сателлитного симпозиума в рамках 11 Конгресса Ассоциации европейских психиатров, 4–8 мая 2002 г., Стокгольм) // Социальная и клиническая психиатрия. – 2002. – Т. 12, № 4. – С. 106–107.
6. Auquier P., Robitail S., Llorca P.-M., Rive B. Comparison of escitalopram and citalopram efficacy: A meta-analysis // Int. J. Psychiatr. Clin. Pract. – 2003. – Vol. 7. – P. 259–268.
7. Berto P., D'Ilario D., Ruffo P. et al. Depression: cost-of-illness studies in the international literature, a review // J. Ment. Health Policy Econ. – 2000. – Vol. 3, N 1. – P. 3–10.
8. Bielski R., Ventura D., Chang C. et al. Double-blind comparison of escitalopram and venlafaxine XR in the treatment of major depressive disorder // Eur. Neuropsychopharmacol. – 2003. – Vol. 13, Suppl. 4. – P. S262.
9. Bougerol T., Scotto J.C., Patris M. Citalopram and fluoxetine in major depression: comparison of two clinical trials in a psychiatrist setting and in general practice // Clin. Drug Invest. – 1997. – Vol. 14. – P. 77–89.
10. Brown M.C.J., Nimmerrichter A.A., Guest J.F. Cost-effectiveness of mirtazapine compared to amitriptyline and fluoxetine in the treatment of moderate and severe depression in Austria // Eur. Psychiatry. – 1999. – Vol. 14. – P. 230–244.
11. Burke W.J., Gergel I., Bose A. Fixed-dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatient // J. Clin. Psychiatry. – 2002. – Vol. 63, N 4. – P. 331–336.
12. Colonna L., Reines E.H., Andersen H.F. Escitalopram is well tolerated and more efficacious than citalopram in long-term treatment of moderately depressed patients // Int. J. Psychiatry Clin. Prac. – 2002. – Vol. 6, N 4. – P. 243–244.
13. Croom K.F., Plosker G. Escitalopram. A pharmacoeconomic review of its use in depression // Pharmacoeconomics. – 2003. – Vol. 21, N 16. – P. 1185–1209.
14. Demyttenaere K., Hemels M.E.H., Hudry J., Annemans L. A cost-effectiveness model of escitalopram, citalopram, and venlafaxine as first-line treatment for major depressive disorder in Belgium // Clin. Therapeutics. – 2005. – Vol. 27, N 1. – P. 111–123.
15. Doyle J.J., Casciano J., Arikian S. et al. A multinational pharmacoeconomic evaluation of acute major depressive disorder (MDD): a comparison of cost-effectiveness between venlafaxine, SSRI and TCAs // Value Health. – 2001. – Vol. 4, N 1. – P. 16–31.
16. Einarson T.R. Evidenced based review of escitalopram in treating major depressive disorder in primary care // Int. J. Clin. Psychopharmacol. – 2004. – Vol. 19. – P. 305–310.
17. Fernandez J.-L., Montgomery S.A., Francois C. Evaluation of the cost effectiveness of escitalopram versus venlafaxine XR in major depressive disorder // Pharmacoeconomics. – 2005. – Vol. 23, N 2. – P. 155–167.
18. Francois C., Sintonen H., Tuomi M. et al. Introduction of escitalopram, a new SSRI in Finland: comparison of cost-effectiveness between the other SSRI and SNRI for the treatment of depression and estimation of the budgetary impact // J. Med. Economics. – 2002. – Vol. 5. – P. 91–107.
19. Francois C., Henriksson, Tuomi M. et al. A Swedish pharmacoeconomic evaluation of escitalopram, a new SSRI: comparison of cost-effectiveness between escitalopram, citalopram, fluoxetine and venlafaxine // Value Health. – 2002. – Vol. 5, N 3. – P. 230.
20. Francois C., Tuomi M., Aakhus A.-M. et al. A pharmacoeconomic evaluation of escitalopram, a new selective serotonin reuptake inhibitor // Eur. J. Health Econom. – 2003. – Vol. 4. – P. 12–19.
21. Freeman H., Arikian S., Lenox-Smith A. Pharmacoeconomic analysis of antidepressants for major depressive disorder in the United Kingdom // Pharmacoeconomics. – 2000. – Vol. 18, N 2. – P. 143–148.
22. Gorman J.M., Korotzer A., Su G. Efficacy comparison of escitalopram and citalopram in the treatment of major depressive disorder: pooled analysis of placebo-controlled trials // CNS Spectrums. – 2002. – Vol. 7, Suppl. 1. – P. 40–44.
23. Greenberg P.E., Stiglin L.E., Finkelstein S.N. et al. The economic burden of depression in 1990 // J. Clin. Psychiatry. – 1993. – Vol. 54, N 11. – P. 405–428.
24. Hemels M.E.H., Kasper S., Walter E., Einarson T.R. Cost-effectiveness analysis of escitalopram: a new SSRI in the first-line treatment of major depressive disorder in Austria // Curr. Med. Res. Opin. – 2004. – Vol. 20, N 6. – P. 869–878.
25. Hemels M.E.H., Kasper S., Walter E., Einarson T.R. Cost-effectiveness of escitalopram versus citalopram in the treatment of severe depression // Pharmacoeconomics. – 2004. – Vol. 38, June. – P. 954–960.
26. Hirschfeld R.M.A., Montgomery S.A., Keller M.B. et al. Social functioning in depression: a review // J. Clin. Psychiatry. – 2000. – Vol. 61, N 4. – P. 268–275.
27. Khan A., Khan S.R., Leventhal R.M. et al. Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: a replication analysis of the Food and Drug Administration Database // Int. J. Neuropsychopharmacol. – 2001. – Vol. 4. – P. 113–118.
28. Kiejna A., Czech M., Falutat., et al. Cost of the first, second and subsequent episode of depression in Poland (abstract) // Value Health. – 2001. – Vol. 4, N 6. – P. 16.
29. Kind P., Sorensen J. The cost of depression // Int. Clin. Psychopharmacol. – 1993. – Vol. 7, Jan. – P. 191–195.
30. Lepola U.M., Loft H., Reines E.H. Escitalopram (10–20 mg/day) is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care // Int. Clin. Psychopharmacol. – 2003. – Vol. 18, N 4. – P. 211–217.

31. Lothgren M., Hemels M., Francois C., Jonsson B. A cost-effectiveness analysis of escitalopram as first line treatment of depression in Sweden // *Primary Care Psychiatry*. – 2004. – Vol. 9, N 4. – P. 153–161.
32. Montgomery S.A., Rasmussen J.G., Tanghoj P. A 24-week study of 20 mg citalopram, 40 mg citalopram and placebo in the prevention of relapse of major depression // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 1993. – Vol. 8. – P. 181–188.
33. Montgomery S.A., Huuson A.K.T., Bothmer J. Escitalopram is a new and high efficacious SSRI in the treatment of major depressive disorder // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2002. – Vol. 12, Suppl. 3. – P. S224.
34. Montgomery S.A., Fernandez J.L., Francois C. Treatment of depression: escitalopram is similar efficacy but lower costs compared to venlafaxine XR // *Value Health*. – 2003. – Vol. 6, N 3. – P. 358.
35. Montgomery S.A., Huuson A.K.T., Bothmer J. Escitalopram: effective and better tolerated than venlafaxine XR in the treatment of depression // *Nord. J. Psychiatry*. – 2003. – Vol. 57. – P. 103.
36. Patris M., Bouchard J.M., Bougerol T. et al. Citalopram versus fluoxetine: a double-blind, controlled, multicentre, phase III trial in patients with unipolar major depression treated in general practice // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 1996. – Vol. 11. – P. 129–136.
37. Posternak M.A., Miller I. Untreated short-term course of major depression: a meta-analysis of outcomes from studies using wait-list control groups // *J. Affect. Disord.* – 2001. – Vol. 66. – P. 139–146.
38. Posternak M.A., Zimmerman M. Switching versus augmentation: a prospective, naturalistic comparison in depressed, treatment-resistant patients // *J. Clin. Psychiatry*. – 2001. – Vol. 62. – P. 135–142.
39. Rapaport M.H., Bose A., Zheng H. Escitalopram prevents relapse of depressive episodes // *Eur. Psychiatry*. – 2002. – Vol. 17, Suppl. 1. – P. 97.
40. Robert P., Montgomery S.A. Citalopram in doses of 20–60 mg is effective in depression relapse prevention: placebo-controlled 6 month study // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 1995. – Vol. 10, Suppl. 1. – P. 29–35.
41. Wade A., Lemming O.M., Bang Hedegaard K. Escitalopram 10 mg/day is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2002. – Vol. 17, N 3. – P. 95–102.
42. Wade A., Despiegel N., Reines E. Depression in primary care patients: improvement during long-term escitalopram treatment // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2002. – Vol. 12, Suppl. 3. – P. S232.
43. Wade A., Despiegel N., Glesner L.E. Depression in primary care patients: escitalopram is safe and well tolerated in long-term treatment // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2002. – Vol. 5, Suppl. 1. – P. S146.
44. Wade A., Toumi I., Hemels M.E.H. A probabilistic cost-effectiveness analysis of escitalopram, generic citalopram and venlafaxine as a first-line treatment of major depressive disorder in the UK // *Cur. Med. Res. Opin.* – 2005. – Vol. 21, N 4. – P. 631–641.