

## ДЕПРЕССИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА: ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО- ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Е. Б. Любов, Г. Р. Саркисян

*Отделение внебольничной психиатрии и организации психиатрической помощи Московского НИИ психиатрии*

### Бремя депрессивных расстройств

Депрессивные расстройства (ДР) – разорительные для пациента, его близких, здравоохранения и общества психические заболевания вследствие ряда их эпидемиологических и клинико-социальных характеристик (149).

*Распространенность ДР.* К началу XXI века доля депрессивных и тревожных расстройств составила 40% объема зарегистрированной психической патологии в мире (150), в Европейском Союзе 20% психически больных страдают ДР (149). Заболеваемость ДР – 1% в год, в 25–50 раз большая, чем 50 лет назад. Ровесники демографического взрыва 70-х гг. XX века на Западе – «Поколение X», страдают ДР втрое чаще, чем родившиеся в первой половине прошлого века, что позволило провозгласить «эру аффективных болезней». Рост ДР происходит за счет непсихотических форм (21). Риск ДР в течение жизни составляет 10–25% для женщин и 5–12% для мужчин; болезненность в экономически развитых странах – 3,6–10% в год (151). Происходит выравнивание риска развития ДР между полами, увеличение распространенности ДР в молодой популяции. ДР, преобладая в первичной сети, отмечены у 10–35% пациентов поликлиник и многопрофильных больниц (14, 16, 18, 140), чаще, чем гипертоническая болезнь и грипп (6). Через «фильтр» психиатрической помощи проходят, видимо, наиболее тяжелые больные. Распространенность (зарегистрированная болезненность) ДР в Томске составляет 0,19, тогда как в общей популяции – 6,5% (34). Частота ДР парадоксально способствовала признанию проблемы незначительной.

*Возвратный характер ДР.* Тридцать лет назад ДР представлялись острой болезнью с типичным исходом в полное выздоровление. Проспективные исследования показали рецидивирующий хронический характер ДР (44, 45). Риск рецидивов увеличивается с числом перенесенных эпизодов («приступ порождает приступ»), а эффект лечения снижается (81). В 50–85% случаев за первым эпизодом следуют повторные (44), обычно четыре в течение жизни; у каждого десятого больного их не менее 10 (42,

115). Речь идет, однако, о наиболее тяжелом (стационарном) контингенте больных. Выздоровление (стойкая ремиссия) отмечено только у трети пациентов (67). Не менее 85% выздоровевших рецидивируют в течение 15 лет, среди них 58% тех, кто был здоров в течение первых 5 лет наблюдения (115). 15–30% ДР отличаются затяжным (свыше 6 мес.) течением (5, 7, 30, 44). Спустя несколько лет треть пациентов сохраняет болезненные симптомы (67, 90, 115); 20% жизни больной пребывает в депрессии. Неполное разрешение симптомов нарушает критерий обратимости фазы К. Jaspers.

*Риск преждевременной смерти* высок при всех психических расстройствах (76). Смертность при ДР сравнима с таковой при сердечно-сосудистых заболеваниях (28). Суициды составляют менее 1% зарегистрированных смертей больных ДР (152), но в этой связи уровень смертности при ДР повышен в 30 раз (123) по сравнению с общей популяцией. Статистика, видимо, отражает малую часть саморазрушающего поведения больных. Риск суицидов в течение жизни достигает 2,2% для смешанной группы госпитализированных и амбулаторных больных ДР по сравнению с 0,5% среди больных без аффективных расстройств и превышает 8,6% среди госпитализированных в связи с суицидальными тенденциями (49), в среднем 6% (87). В наиболее тяжелом (и лучше изученном) контингенте 9–13% пациентов совершают суициды и 40–60% – попытки самоубийства в течение жизни (28). 17,5% суицидов отмечено в когорте госпитализированных больных с ДР (при биполярном расстройстве 12%) при последующем 44-летнем наблюдении, чаще в первые 10 лет болезни (46). Самоубийства ежегодно совершают 43 и 224 из 100 тыс. зарубежных пациентов первичной медицинской помощи и в психиатрических больницах, соответственно, ДР объясняют 60% самоубийств. До 800 тыс. жизней теряются во всем мире ежегодно из-за ДР (116); в Великобритании – более, чем при дорожно-транспортных происшествиях (73). Суициды в развитых странах мира приводят к потере сотен тысяч лет продуктивной жизни в год (103), так как соверша-

ются обычно молодыми. Россия в конце XIX века занимала последнее место в Европе по уровню самоубийств, но СНГ относился к регионам с высоким уровнем суицидов (34). Риск самоотравления антидепрессантами преувеличен. При ДР смерть от естественных причин превышает в 1,5 раза таковую в общей популяции (76), например, от сердечных заболеваний (68). ДР повышают естественную смертность за счет сердечно-сосудистых заболеваний (152). Сопутствующие ДР повышают втрое риск смерти при нестабильной стенокардии в первый год и в 4 раза в первые три месяца после инфаркта миокарда (109). Повышение риска смерти (больше у мужчин) связано как с, например, повышением агрегации тромбоцитов и изменением вегетативного тонуса, так и опосредованно: в связи с плохим уходом за собой, курением, употреблением алкоголя (51, 152), нарушением режима лечения (22).

*Коморбидность* утяжеляет клинический и социальный прогноз ДР (73). Большинство (79%) хронических психических расстройств (ДР) коморбидны. Психиатрическая коморбидность утяжеляет ДР и ее прогноз (122). Не менее 50–80% больных ДР выявляют симптомы тревоги (64, 127, 132). Такие пациенты отличаются более тяжелыми клиническими, функциональными и психосоциальными нарушениями и худшим терапевтическим прогнозом по сравнению с больными «чистой» депрессией (97, 127, 128, 133). 47% больных ДР страдают расстройствами личности. 30–60% больных злоупотребляют психоактивными веществами (147), что отчасти объясняется неадекватным лечением и самолечением. Больные тревожно-депрессивными расстройствами и зависимые от психоактивных веществ в пять раз чаще пропускают работу, чем при «чистых» ДР: больше, чем при других психических расстройствах; они же вдвое больше потребляют медицинских ресурсов (100). ДР, как показано выше, независимый фактор риска неблагоприятных исходов сопутствующих соматических заболеваний. У пациентов с медицинской коморбидностью выше риск суицидальных попыток, они чаще хронифицируются (55). Доля инвалидов по соматическому заболеванию при ДР превышает таковую в группе соматически больных (35).

*Снижение функционирования больного* на физическом, личностном и социальном уровнях в эпизоде ДР сравнимо с таковыми при слепоте, параличу (116). ДР более связаны с функциональной несостоятельностью, чем артериальная гипертензия, сахарный диабет (55); существенно снижают повседневную активность, и служат ведущим фактором несостоятельности в развитых странах мира (148). Риск инвалидности возрастает в 1,8 раза спустя год ДР даже в относительно легком контингенте ДР в сети первичной помощи (121). ДР опережают прочие психические болезни в ряду причин снижения трудоспособности: каждый 11-й день инвалидности в мире связан с ними (116). До 40%

больных длительно нетрудоспособны (27). Работодатели более склонны нанять больных хроническими соматическими расстройствами (диабетом), нежели больных ДР (69), и эта дискриминация имеет основания. Сотни миллионов дней временной нетрудоспособности отмечены ежегодно по обе стороны Атлантики (104). Большой ДР в ряде европейских стран в 4 раза чаще пользуется больничными листами (108), а риск длительной потери трудоспособности у них в пять раз выше по сравнению с лицами из общей популяции. Больные ДР в 1,5–5 раз чаще временно нетрудоспособны, нежели в общей популяции (100, 122). ДР отведено четвертое место в рейтинге интегративной оценки социального бремени различных заболеваний в мире (57) через индекс DALY, объединяющий болезненность (годы, прожитые в состоянии нетрудоспособности) и смертность (потерянные годы продуктивной жизни). ДР как источник инвалидности и смертности незначительно отстают от ишемической болезни сердца, опережая дорожно-транспортные происшествия, сосудистые заболевания головного мозга, но к 2020 г. займут первое место в мире у женщин и второе вслед за ишемической болезнью сердца у мужчин и женщин (116).

*Правонарушения.* Нет достоверных данных о значительном превышении противоправных действий у больных с ДР, но определенное давление на правоохранительную систему и медицинские службы (судебно-психиатрическая экспертиза, принудительное лечение) нельзя игнорировать. Мелкие преступления (магазинные кражи) стигматизируют больного и его семью.

*Низкие уровни диагностики и охвата лечением.* Больные испытывают трудности в получении помощи из-за стигматизации болезни и лечения (16). «Актуальная численность» больных ДР россиян (требующих специализированной помощи) составляет 6–7% населения, или половину нуждающихся в помощи психиатра в стране (33), но не более 10% выявленных при сплошном обследовании больных получают затем помощь психиатра (33, 102). Доля ДР в московской психиатрической больнице превышает четверть (29,8%) (12), но в Томской психиатрической больнице соотношение больных с ДР к больным шизофренией лишь 1:100. В США и Западной Европе лишь половина больных ДР получает эффективную помощь (80, 101, 108, 123, 135) и только 20–25% лечатся антидепрессантами (108, 125). Уровень невыявленных ДР в сети общей практики развитых стран мира достигает 45–90% (18, 140, 145). ДР, не распознаваемые и не обеспеченные адекватной помощью, ложатся тяжелым социально-экономическим бременем на больных и общество (3, 15, 33, 120). Четверть (26%) работников московского промышленного предприятия выявляли симптомы ДР, но не получали какого-либо лечения (6). Средняя длительность госпитализации в общемедицинских учреждениях увеличивается на 10 дней при депрессии и на 26 дней при

отсутствии ее лечения. Использование алгоритмов лечения больных ДР в первичной помощи (18, 144) облегчает обращение к специалисту. Ведение больного оптимально в междисциплинарной бригаде (16, 19).

*Неэффективность терапии.* Не более 40–60% пациентов достигают полной ремиссии (29, 54, 98). При нечастой, однако, абсолютной резистентности отсутствуют какие-либо изменения при активном и разнообразном лекарственном вмешательстве, добавлении лития и применении ЭСТ (54). Увеличение частоты затяжных и резистентных к терапии состояний происходит в последние десятилетия (7, 21, 34, 35, 44). Среди факторов самоубийства отмечена неэффективность лечения. Большинство больных ДР достигает ремиссии в течение 8 недель фармакологического или психотерапевтического лечения, но ухудшение трудоспособности превышает 75%, что указывает на непрямые взаимосвязи симптоматического и функционального результатов терапии, как и при шизофрении.

*Побочные действия* антидепрессантов отмечены в 15–30% случаев (26). Лечение удорожается кариезом; переломами при падениях; нарушениями зрения. Поведенческая токсичность ТЦА усугубляет ДР, способствует дорожно-транспортным происшествиям, усилению зависимости больного от медицинского персонала и близких, снижению качества жизни пациентов (18, 24, 35). При улучшении состояния у 57% больных хорошая субъективная переносимость сменяется плохой (1). При профилактическом применении антидепрессантов на передний план выступают отставленные нежелательные эффекты.

*Несоблюдение лекарственного режима* – источник неудачного лечения ДР, приводящего к росту медицинских и социальных ресурсов (22). 70% уровень рецидивов ДР за два года (61) и 80% за три года частично объясняется несоблюдением лекарственного режима (52). 65% (40–90%) больных ДР нарушают предписания приема препаратов в любой месяц в течение года, в той же мере, как и больные шизофренией, гипертонией, сахарным диабетом (23). До 60% амбулаторных больных нарушают режим лечения настолько, что это отражается на его эффективности (31, 47, 92, 111). Отказ от лечения существенно увеличивает болезненность и смертность при ДР (38, 40). Обрыв лечения пациентами, с позиции их врачей, чаще связан с плохой переносимостью терапии (31, 59). Обычным средством улучшения комплайенса служит снижение дозы препаратов. В свою очередь, неэффективность лечения в связи с недостаточной терапией приводит к несоблюдению режима лечения (114), как и громоздкая схема лечения (22, 114). Диссоциированная лекарственная толерантность (расхождение между темпом развития терапевтического эффекта и опережающими его нежелательными действиями) определяет ранние проблемы комплайенса, как и высокая цена антидепрессантов нового поколения (4).

Лучший долговременный комплайенс пациентов при их выборе не доказан (61, 136). Возможно, роль нежелательных лекарственных явлений в несоблюдении режима терапии ТЦА преувеличена; часть из них – проявления основного заболевания.

### Стоимостной анализ ДР

Бремя аффективных расстройств в Западной Европе превышает 100 млрд. евро (43), или треть (35,8%) от общих потерь вследствие психических расстройств. Около половины общих потерь от психических расстройств в США составляет ДР (130), они лишь вдвое меньше, чем при онкологических и второе, чем при сердечно-сосудистых болезнях.

*Медицинские затраты.* На ДР в 1990 году пришлось 20% расходов на психические болезни в США (130). Они превысили в Великобритании таковые при лечении астмы, диабета, шизофрении (104, 112), были сопоставимы с издержками на сердечно-сосудистые заболевания в США. До 75% прямых расходов поглощаются больничным звеном (48). Регоспитализации повышают порог медицинских затрат (75). В некоторых странах доля расходов на госпитализацию снизилась до 40%, и внебольничные затраты преобладают (104). Расходы на психиатрическую помощь составляют менее трети медицинских затрат на больного ДР: больше, чем при сердечно-сосудистых заболеваниях, сахарном диабете (60). До 75% больных ДР (не все осознают свою болезнь) в США обращаются к врачам общей практики (131). 10% обращений к ним в 12 странах мира связано с ДР. Такие больные – активные потребители амбулаторных общемедицинских служб (37, 139), в три раза чаще посещают врачей, чем недепрессивные (95) и стоят вдвое дороже (140). Число визитов к врачам общей практики и психиатрам по поводу ДР возросло в США вдвое всего за 1988–1994 гг. (124), что указывает и на растущее внимание врачей первичного звена к ДР как общемедицинской проблеме (18).

Лекарственное обеспечение стало одним из основных ресурсных элементов психиатрической помощи за счет: 1) расширения показаний к применению антидепрессантов (например, отнесение дистимии к аффективной патологии); 2) увеличения контингента пользующихся антидепрессантами в первичной сети; 3) увеличения длительности антидепрессивного лечения; 4) применения антидепрессантов нового поколения. Фармацевтический бюджет определяет до 25% прямых расходов ДР в развитых странах (74, 89, 104, 130, 146), как и в общей медицине (63), но больше, чем в группе психических расстройств в целом (около 4%) (149). СИОЗС дороже ТЦА в десятки раз (8), но стоимость второго поколения ТЦА соответствует стоимости СИОЗС (8). Замена ТЦА на СИОЗС потребовала бы трехкратного увеличения лекарственного бюджета здравоохранения Великобритании (83). Затраты на СИОЗС в 1994 году в США сравнялись с расходами на психотерапевтические услуги (138) и продол-

жали ежегодно расти на 25% в связи с их более высокой ценой и за счет количества назначений. Введение в клиническую практику антидепрессантов нового поколения знаменовало достижение биологической терапии и затратный прецедент для современных психотропных препаратов, определило сдвиг в структуре медицинских затрат к обеспечению лекарственной помощью.

*Социальные затраты* в связи со смертностью в трудоспособном возрасте, временной и постоянной потерей работоспособности (140) составляют до 90% суммарного бремени ДР (104), что подчеркивает социальную значимость проблемы (77). Потери в связи с суицидами достигают 20% общего бремени ДР, более, чем при любом другом психическом расстройстве, тогда как последствием парасуицидов ложатся на медицинские службы. При приравнивании тяжести ДР к уровню потребности в медицинской помощи и степени ограничения жизнедеятельности больного, целесообразна оценка «груза» болезни: ДР среди 10 ведущих причин функциональных нарушений больных в мире (116). Соотношение прямые/непрямые (социальные) затраты на ДР составляет 1:3 (74) –1:6 и даже 1:10 (104, 131).

*«Неуловимые» (нематериальные) затраты* непосредственно не связаны с денежными издержками. «Субъективное бремя» ДР на неформальных опекунов определяется потерей их нерабочего времени (досугов), страхом за судьбу подопечного, чувством вины. Бремя близких больных ДР и шизофренией сходно (88, 143), вызывает существенный стресс, деморализацию и напряжение членов его семьи. Издержки определяются «нерыночными» потерями времени больного и его окружения при медицинской помощи или уходе, которое могло быть использовано на домашнее хозяйство или досуг, и стигмой лечения (дистресс от нежелательных действий), страданием пациента. У Черчилль называл дни меланхолии «черным псом»; Н. Гоголь стонал: «моя бедная душа: ей здесь нет приюта»; В. Гаршин, выбросившись в лестничный пролет, показывал на сердце, а не на изувеченные члены: «болит здесь...». Снижение социального функционирования больного или стигма суицида в семье приводят к дистрессу членов его семьи (73, 88). Болезнь матери определяет проблемы моторного и когнитивного развития и трудности социального функционирования в последующем ее ребенка (71, 73). С позиции служб важно психологическое состояние персонала («выгорание»), члены общества уязвлены видом больных, брошенных на произвол судьбы на улице (65).

#### **Фармакоэпидемиология антидепрессантов**

С 50–60 гг. XX века развивается лекарственная терапия. Вслед за внедрением ингибитора МАО (ИМАО) и проназида трициклические антидепрессанты (ТЦА) амитриптилин и имипрамин (29) стали препаратами выбора для депрессивных расстройств (ДР) и эталонами оценки последующих

поколений антидепрессантов. В середине 60-х гг. в Великобритании использование ИМАО прекращено (29). Эти препараты в 80-х гг. XX века применялись в основном при атипичной депрессии. Четверть американских психиатров в конце 90-х гг. не назначала ИМАО, опасаясь нежелательных действий при несоблюдении пациентами диетического режима. «Новый» ИМАО (моклобемид к середине 90-х гг. применялся 2,7 млн. пациентами из 60 стран) повысил постмаркетинговый потенциал этой группы антидепрессантов.

В 70-е гг. XX века определены принципы дифференцированного лечения ДР (18), ставшие клинико-эмпирической моделью тактики терапии прочих психических расстройств (16). Рекомендованное руководством (13, 39, 53) лечение включает ЭСТ и когнитивно-поведенческую терапию, но антидепрессанты остаются оптимальным выбором лечения умеренных и тяжелых ДР, а в легких случаях одинаково эффективным с дорогостоящей психотерапией. Эффективные в той или иной мере в 60–80% случаев (54), относительно безопасные и дешевые антидепрессанты все более широко применялись в психиатрии и первичной медицинской помощи. Показателен судебный прецедент «Доктор Ошеров против Честнат Лодж». Истец, отстаивавший право на компенсацию при неверном выборе лечения, долго и безуспешно лечили психоанализом. Его семья распалась, он понес значительные убытки в связи с нетрудоспособностью. В 90-е гг. XX века формуляр антидепрессантов расширен втрое (11). Мировой рынок антидепрессантов был фактически поделен между ТЦА и СИОЗС, определившими фармакотерапию ДР (72, 79, 93). К середине 90-х гг. СИОЗС – лидеры назначений антидепрессантов в экономически развитых странах (8, 66, 71, 83, 104) как препараты первого выбора для ДР (8, 42). Действенность, сравнимая с ТЦА, хорошая переносимость, простой подбор доз привлекательны для применения новых антидепрессантов в общей практике, где наблюдаются до 90% больных ДР (8) и назначаются 70% антидепрессантов. 65% больных с ДР стали лечиться СИОЗС (8). В Великобритании и Канаде увеличение на треть назначений антидепрессантов в 90-е гг., особенно в звене первичной медицинской помощи, связано с внедрением СИОЗС (8, 50, 119, 147). В первичной помощи США СИОЗС опередили с середины 90-х гг. транквилизаторы. Доля амбулаторных визитов к американским психиатрам с целью назначения антидепрессантов увеличилась с 1985 по 1994 гг. с 25% до 50% (8), в 2,5 раза чаще больные стали получать антидепрессивное лечение. В 1997–1999 гг. 40% амбулаторных пациентов психиатрами в США назначались антидепрессанты, в 50% – СИОЗС. ТЦА (нортриптилин) принимали 10% пациентов. Опасения судебных исков способствовало назначению СИОЗС с заведомо высоким терапевтическим индексом (8). Избыточный прием антидепрессантов связан и с их универсальным «косметическим эф-

фактом» решения житейских проблем («революция флуоксетина» продолжила попытки «медикализации общества»), как показано в кинофильмах «Поколение прозака» (Германия–США, 2001 г.), «Кое-что еще» (Франция–Великобритания, 2003).

В 11 европейских странах amitriptilin уступил место современным антидепрессантам (32), но группа ТЦА не «вышла на пенсию». На ТЦА приходится треть назначений антидепрессантов общими врачами во Франции. В середине 90-х гг. в Великобритании и Австралии ТЦА оставались препаратами первого ряда для лечения ДР, но это ТЦА нового поколения (113), составившие 40% объема западноевропейского рынка антидепрессантов (117). Частота применения антидепрессанта определяется его переносимостью и безопасностью (56). СИОЗС и СИОЗН приближаются к характеристикам «идеального антидепрессанта»: широкий спектр эффективности; безопасность при намеренной и случайной передозировке; минимальное взаимодействие с другими лекарствами; хорошая переносимость (особенно при поддерживающем лечении); простота применения (однократно в день).

Сдвиг приоритетов в процессе выбора антидепрессанта к безопасности по отношению к их эффективности произошел в 90-х гг. прошлого века (18). Не удивительно, что лидерами продаж на фармацевтическом рынке стали антидепрессанты (20). По данным компании IMS Health, объем продаж (20 млрд. долларов в год) антидепрессантов уступает только снижающим холестерин, противовоспалительным и онкологическим препаратам. Следующую позицию заняли антипсихотики (14 млрд.). На Российском фармацевтическом розничном рынке антидепрессанты заняли третье место (8,5%) в списке препаратов дополнительного лекарственного обеспечения (ДЛО) и пятое (3,4%) – без учета ДЛО. Хотя 40% объема отечественного рынка антидепрессантов заполняют современные препараты, это мало отразилось на моделях лечения в повседневной практике. Потребление антидепрессантов к середине 90-х гг. в РФ на рынке психофармакологических препаратов снизилось до 10%, а amitriptilin, мелипрамин обеспечивали треть реализации (8). В это время в Московской клинике неврозов amitriptilin превосходил по частоте назначений (50–60%) прочие антидепрессанты (8), включая флуоксетин (менее 5% назначений). Через 10 лет ТЦА первого поколения оставались лидерами назначений (38,6% случаев ДР) в крупной столичной психиатрической больнице (14), доля СИОЗС составила 13,6%. Доля назначения amitriptilina составляет до 15% всех лекарственных назначений в ПНД (33). Более дешевые генерики в России превысили 80% объема фармацевтического рынка, включая аналоги ТЦА (25). В последние годы произошло «второе пришествие» четырехциклического пипразидола и появление отечественных генериков СИОЗС. В Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств (Приложение 1

к Приказу Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития от 15 ноября 2005 г. № 2578-ПР/05) включены четыре СИОЗС, два СИОЗНС, три ТЦА (амитриптилин поставляются девятью фармпредприятиями) и один четырехциклический антидепрессант.

Увеличение затрат на лекарственное обеспечение и расширение «номенклатуры» антидепрессантов способствуют повышению качества оказываемой помощи, но не определяют его автоматически.

В различных по экономическому развитию и вложениям в здравоохранение странах существенен разрыв между уровнями клинических руководств (39, 53, 78), стандартов лечения и повседневной помощи больным ДР (12, 14), способствующий росту бремени ДР (84, 120, 142).

Наиболее распространенными причинами неэффективности медикаментозной терапии полагают недостаточные дозы препарата и продолжительности курса лечения (2).

*Неадекватные дозы* антидепрессантов: терапия недостаточными дозами ТЦА и (реже) медикаментозная передозировка при слабом контроле лекарственного эффекта. Проблема актуальна в связи с трудностями соблюдения баланса риск/польза терапии. В 1974 году ВПА рекомендовала ежедневную дозу антидепрессанта, соответствующую 150 мг amitriptilinoваго эквивалента, причем «доза, которая помогла выздороветь, поможет не заболеть снова» (81). Для ТЦА средний уровень эффективных доз составляет 150–300 мг/сут (1, 29). Свыше 40 лет хронификацию ДР и «псевдорезистентность» (17) связывают с иатрогенным фактором однообразной терапии недостаточными дозами антидепрессантов. ТЦА в низких дозах рассматривают как «плацебо с побочными эффектами» (98). При «недолечении» сохраняется риск возврата депрессии и суицида, как и в нелеченных случаях, увеличивается нагрузка на медицинские службы (37, 59, 120). 90% пациентов в первичной медицинской сети разных стран получали на 30–75% ниже рекомендуемых дозы ТЦА первого поколения (131), чаще для «смягчения нежелательных действий» (58, 110). 90% пожилых горожан в Англии и Нидерландах до середины 90-х гг. лечились заниженными дозировками ТЦА в контрасте с охваченностью их социальными службами (8). Во всех возрастных группах происходил «обмен» между снижением эффективности антидепрессантов и лучшей переносимостью (37). В Австралии средняя доза amitriptilina не превышает 65 мг (113), тогда как дозировки СИОЗС находятся в рекомендуемых пределах. Возможно, что терапевтические исходы у «недолеченных» все же лучше, чем у не лечившихся вообще. Внедрение СИОЗС интенсифицировало терапию ДР и смягчило проблему неэффективных доз: начальная доза у ряда СИОЗС равна терапевтической, удается достичь эффективной дозы в 99% (58, 110) и, как следствие, лучшие результаты острого лечения (37, 52, 126). Сходный антирецидив-

ный эффект отмечен у всех антидепрессантов (61, 66, 82), но в реальных условиях новые антидепрессанты предпочтительнее, так как вероятнее принимаются в необходимой дозе. Пациенты поликлинического звена в России получают антидепрессанты в субтерапевтических дозах в 8,7%, тогда как транквилизаторы в 36,3% (12).

*Недостаточная длительность курса лечения.* Успехи антидепрессантов укрепили позиции терапевтического оптимизма: ДР рассматривались сродни острому фарингиту, «вылечить» который можно быстро, а затем забыть (81). Короткие курсы антидепрессивного лечения обычны в повседневной практике (58, 110), но недопустимо лечить хроническую болезнь кратко. Эпидемиологические данные обосновали необходимость смещения центра терапевтических усилий от острого стационарного лечения к противорецидивному. Выделяют три этапа фармакотерапии ДР (18, 29). 1. Купирующая терапия (6–12 нед.) с целью скорейшего устранения острой депрессивной симптоматики с целью уменьшения страданий больного и предотвращения суицида. Эпизод ДР разрешается в среднем за 3 месяца, на 25–50% скорее, чем указывалось ранее (67). К шестой неделе обычно развивается клинический эффект при лечении антидепрессантами в адекватных дозах (28, 39). Современные руководства предлагают после 6-недельного безуспешного лечения увеличить первоначальную дозу антидепрессанта (53), через 8 недель сменить антидепрессант (150). 2. Период вслед за разрешением симптомов наиболее опасен для возврата болезни (98). Долечивание, или стабилизирующая терапия (5–9 мес.) направлена на достижение полной ремиссии (возврат к эутимии) и доболезненному уровню функционирования, предупреждение рецидивов (42). 3. Профилактическая терапия (не менее года) препятствует возврату симптомов после разрешения острой фазы ДР, поддерживает выздоровление. Больные с тяжелыми, длительными и частыми эпизодами ДР, с коморбидными психическими расстройствами лечатся не менее 5 лет, возможно, пожизненно (13, 29, 81) полными дозами эффективного в острой фазе антидепрессанта (105). При обрыве лечения риск рецидива возрастает на 20–50% (81).

*Полипрагмазия* – «спорная» стратегия фармакотерапии. Нерациональная политерапия рассматривается как «терапевтическая агрессия» и служит фактором неблагоприятного терапевтического прогноза (16) и несоблюдения режима лечения (22). Клинические руководства (13, 39) ратуют за монотерапию, не исключая пользы рациональной полифармазии, «искусственной комбинации лекарств», по W.Osler<sup>1</sup>, в типичных ситуациях: для коррекции побочных эффектов терапии, лечения коморбидных и структурно сложных состояний; усиления эффек-

та терапии, преодоления лекарственной резистентности, улучшения переносимости терапии (141). Ее доля при лечении ДР в различных странах и звеньях психиатрической помощи в 70–80-х гг. XX века достигала 55–90% (8).

*Фармакоэкономические исследования антидепрессантов* проводятся для доказательств клинических, социальных и экономических преимуществ лечения более дорогостоящими инновационными препаратами по сравнению с терапией ТЦА. Важны характеристики новых антидепрессантов, формирующие их клиническую эффективность: безопасность; переносимость; простой подбор минимальной терапевтической дозировки (61, 96). В этой связи можно ожидать улучшения социального функционирования и качества жизни пациентов при снижении медицинских издержек (85, 114, 137, 138). Результаты фармакоэкономических анализов СИОЗС и ТЦА (8, 89) были противоречивы. Возможно выравнивание прямых расходов в группах лечения ТЦА (амитриптилин, нортриптилин) и СИОЗС (флуоксетин) амбулаторных первичных больных за счет непереносимости первых (137). Первое отечественное исследование (10) показало затратно-эффективные преимущества пароксетина по сравнению с ТЦА за счет снижения сроков лечения в больнице и в дневном стационаре. При широкой перспективе изучения включаются показатели социального и трудового функционирования, качества жизни пациентов, что, опосредованно, отражается на благополучии общества в целом. Поэтому социофармакоэкономический анализ (106) соответствует биопсихосоциальному подходу в психиатрии. Показаны социальные преимущества лечения сертралином (золофтом) ДР и депрессий при шизофрении с учетом снижения бремени болезни на семью (9).

Результаты длительных проспективных натуралистических исследований (90, 111, 128) не подтвердили доминирование СИОЗС над ТЦА в аспекте затратной результативности и не позволили обосновать начальный выбор антидепрессанта. К шестому месяцу выравнены медицинские затраты во всех группах пациентов; сходными были и их клинические результаты, качество жизни. Ряд исследований затратной результативности СИОЗС и ТЦА представлен моделированием анализа принятия решения с учетом социальной перспективы (85, 117, 103, 129). База данных нескольких тысяч пациентов указала на затратно-эффективную нейтральность применения СИОЗС по сравнению с классическими ТЦА (62, 85, 95). Преимущества отдельных СИОЗС неочевидны (41, 50, 70, 118, 136), но такие попытки регулярно предпринимаются (36). Тем не менее, пока нет однозначного ответа о преимуществах их выбора по сравнению с ТЦА на популяционном уровне (41, 83).

Вслед за лицензированием селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗНС) появились свидетельства их затрат-

<sup>1</sup> Bean W.B.Osler aphorisms. – N.Y.: H. Shuman, 1950. – P. 103

но-результативного доминирования над ТЦА и СИОЗС (83, 89, 103), но моделирование лечения в течение жизни нефазодоном, имипрамином и флуоксетином не выявило отличий в медицинских затратах и QALY при выборе какого-либо из них (129). При сравнении затратной эффективности СИОЗНС (венлафаксина) с СИОЗС и ТЦА в девяти странах (Германии, Великобритании, США и других) показаны преимущества первого. Модель T.R. Einarson с опорой на базу данных трех медицинских организаций США указала преимущества 6-месячного больничного и амбулаторного лечения венлафаксином по сравнению с пароксетином и флуоксетином, ТЦА в аспекте затраты-результат (день ремиссии).

СИОЗС и СИОЗНС могут стать фармакоэкономически доказанной альтернативой ТЦА при плохой переносимости в отдельных субпопуляциях больных, высоком риске суицида (61, 83). Затраты на антидепрессанты нового поколения компенсируются их высокой клинической эффективностью при подборе более адекватных доз, безопасности и переносимости при длительном лечении, лучшим функционированием и качеством жизни пациента (61, 36, 86, 96).

#### **Возможности лекарственной терапии в снижении бремени депрессии**

Результаты стоимостного анализа указывают резервы ресурсосбережения, взвешивая негативные для здравоохранения и общества последствия отсутствия лечения и «недолечения» (150). Успех антидепрессивной терапии вытекает из правильного выбора препарата, адекватной дозы, контроля терапии, длительности и соблюдения режима лечения (28). Результативность фармакотерапии ДР превосходит успехи вмешательств в кардиохирургии и артропластике, отличающиеся впечатляющими практическими достижениями. Резервом экономии становится оптимизация терапевтического процесса, приводящая к улучшению половины «бесперспективных» больных (8). Эффективное лечение связано с экономическим возвратом затрат, уменьшая совокупные издержки болезни на 10–15% (123), возможно, вдвое (150): прямые затраты – на 80% при упрочении ремиссии (61, 64), издержки нежелательных действий терапии – на 10–20%. Активные потребители общемедицинской помощи часто страдают невыявленными ДР, адекватное лечение улучшает их состояние и снижает потребность в этих службах (96). Эффективное лечение снижает социальные затраты (139). Поддерживающая фар-

макотерапия и психотерапия (иногда) затратно эффективны (91, 107, 142) за счет сокращения медицинских и социальных затрат (89). Меньший уровень суицидов отмечен у получающих длительное лечение (46). Условия лечения отражаются на затратной эффективности. Программы совместной деятельности психиатра и семейного врача могут улучшить качество помощи большинству больных ДР (94, 95). Снижение социальных затрат достигается снижением на 70–90% уровня суицидов; восстановлением трудоспособности (52, 96) при сокращении на 25–40% пропусков работы (8). Предупреждение будущих эпизодов ДР оправдывает затраты на лекарства сегодня (91). Своевременное и профессиональное лечение ДР выгодно для общества в целом (23, 34, 142). Лечение у психиатра дороже, чем у врача общего профиля, но пациент первого тяжелее и нуждается в более квалифицированной помощи. «Экономия» на лечении иллюзорна (74), так как ухудшает функциональные результаты (142). Напротив, каждый рубль, затраченный на адекватное лечение, компенсируется лучшими терапевтическими результатами (8). Увеличившиеся медицинские затраты могут быть компенсированы экономией социальных затрат (8). Применение антидепрессантов нового поколения в долгосрочной перспективе приводит к сокращению смертности и болезненности (134). Более трети потерянных из-за психических болезней DALY (116) возвращается современной терапией. Затраты на предотвращение потери 1 DALY при лечении ДР на порядок меньше, чем пересадка сердца (145). Лекарственные алгоритмы, определяющие выбор антидепрессанта для целей формуляра лекарственных препаратов и в повседневной практике с опорой на доказательные фармакоэкономические данные (144), ставшие в 90-е гг. XX века каноном практики, призваны увеличить безопасность и эффективность лечения при наименьших дополнительных вложениях. Соблюдение рекомендаций клинических руководств снижает болезненность ДР (52).

ДР представляют важную общественную и междисциплинарную медицинскую проблему (15, 18, 19, 147), приводя к значительным медико-социальным и экономическим издержкам, сходным с таковыми при заболеваниях, приоритетных для финансирования здравоохранения во всем мире. Бремя болезни усугубляет несвоевременное и неадекватное лечение, поэтому оптимизация терапии становится ресурсосберегающей стратегией. Целью терапии становится достижение стойкой высококачественной ремиссии (социального выздоровления).

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Аведисова А.С. Польза и риск при терапии амизолом // Социальная и клиническая психиатрия. – 1996. – Т. 6, № 3. – С. 97–101.
2. Арана Д., Розенбаум Д. Фармакотерапия психических расстройств. Пер с англ. – М.: БИНОМ, 2004. – 416 с.
3. Бобров А.С. Эндогенная депрессия. – Иркутск: РИО ГИУВ, 2001. – 384 с.
4. Бородин В.И., Пучков И.И. Факторы, обуславливающие отказы от психофармакотерапии больных депрессивными расстройства-

ми // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2004. – Т. 6, № 5. – С. 216–220.

5. Вельтишев Д.Ю. Соотношение эндогенных и ситуационных факторов в психопатологической картине и динамике первично развивающихся затяжных депрессивных состояний. Дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1988. – 171 с.

6. Вертоградова О.П. Возможные подходы к типологии депрессии // Депрессия (психопатология, патогенез) / Под ред. О.П.Вертог-

- радовой. – М., 1980. – С. 9–15.
7. Вертоградова О.П., Петухов В.В. Затяжные депрессии (закономерности формирования, прогноз, терапия) // Социальная и клиническая психиатрия. – 2005. – Т. 15, № 4. – С. 18–22.
  8. Гурович И.Я., Любов Е.Б. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика в психиатрии. – М.: Медпрактика-М, 2003. – 264 с.
  9. Гурович И.Я., Любов Е.Б., Шмуклер А.Б. Амбулаторное лечение сертралином (золофтом) больных с депрессией: социофармакоэкономический анализ // Социальная и клиническая психиатрия. – 2001. – Т. 11, № 3. – С. 55–60.
  10. 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.
  11. Дорофеева В.В. Моделирование потребительского поведения на рынке препаратов психофармакологического действия. Автореф. дисс. ... канд. фармац. наук. – М., 1997.
  12. Дробижев М.Ю. Практика использования антидепрессантов при лечении депрессий в психиатрии и общемедицинской сети (обзор результатов фармакоэпидемиологических исследований) // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2004. – Т. 6, № 5. – С. 221–223.
  13. Клиническое руководство: модели диагностики и лечения психических и поведенческих расстройств / Под ред. В.Н.Краснова, И.Я.Гуровича. – М., 1999. – 224 с.
  14. Козырев В.Н., Смулевич А.Б., Дробижев М.Ю. и соавт. Психотропные средства, применяемые в психиатрическом стационаре (фармакоэпидемиологические аспекты) // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова. – 2003. – Т. 103, № 11. – С. 25–32.
  15. Корнетов Н.А. Депрессивные расстройства. Систематика, диагностика, семиотика, терапия. – Томск: Сибирский изд. дом, 2001. – 130 с.
  16. Корнетов Н.А., Корнетов А.Н., Лебедева Е.В. и соавт. Программа по диагностике и лечению депрессивных расстройств в дифференцированных популяциях // Мат. Межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 70-летию организации психиатрической помощи в Иркутской области. – Иркутск, 2005. – С. 159–167.
  17. Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике депрессии при биполярном расстройстве // Социальная и клиническая психиатрия. – 2003. – Т. 13, № 4. – С. 106–113.
  18. Краснов В.Н. Депрессии в общемедицинской практике // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2002. – Т. 4, № 5. – С. 181–183.
  19. Краснов В.Н. Научно-практическая программа «Выявление и лечение депрессий в первичной медицинской сети» // Социальная и клиническая психиатрия. – 1999. – Т. 9, № 4. – С. 5–9.
  20. Краснокутский А.Б., Лагунова А.А. Фармакоэкономика. Системный анализ мирового фармацевтического рынка. – Т. 1. – М.: Классик-Консалтинг, 1998. – 344 с.
  21. Лобачева Л.С. Тенденции распространенности и изменения клинических проявлений эндогенных и неэндогенных депрессий в последние десятилетия // Мат. Межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 70-летию организации психиатрической помощи в Иркутской области. – Иркутск, 2005. – С. 217–219.
  22. Любов Е.Б. Проблема несоблюдения лекарственного режима в психиатрической практике // Социальная и клиническая психиатрия. – 2001. – Т. 11, № 1. – С. 89–101.
  23. Любов Е.Б. Стоимость депрессии: знакомая незнакомка? // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2001. – № 4. – С. 9–14.
  24. Любов Е.Б. Фармакоэкономические исследования в психиатрии // Социальная и клиническая психиатрия. – 1998. – Т. 8, № 4. – С. 89–96.
  25. Максимкина Е.А., Лоскутова Е.Е., Дорофеева В.В. Конкурентоспособность фармацевтической организации в условиях рынка. – М., 1999.
  26. Малин Д.И., Медведев В.М. Побочное действие антидепрессантов // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2002. – Т. 4, № 5. – С. 190–193.
  27. Масштаб неврологических и психиатрических проблем в последнем десятилетии XX века и тенденции их будущего развития в свете статистическо-эпидемиологических данных ВОЗ // Журн. невропатол. и психиатр. им. Корсакова. – 1999. – Т. 99. – С. 46–47.
  28. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. – СПб.: МИА, 1995. – 568 с.
  29. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. – М., 1996. – 288 с.
  30. Попов Ю.В., Вид В.Д. Современная клиническая психиатрия. – М., 1997. – 496 с.
  31. Пучков И.И. Отказы от психофармакотерапии у больных с непсихотическими депрессивными расстройствами. Автореф. ... дисс. канд. мед. наук. – М., 2005. – 28 с.
  32. Ротштейн В.Г., Богдан М.Н. Результаты опроса больных, страдающих аффективными расстройствами (европейское исследование) // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова. – 2003. – Т. 103, № 10. – С. 51–56.
  33. Ротштейн В.Г., Богдан М.Н., Суетин М.Е. Теоретический аспект эпидемиологии тревожных и аффективных расстройств // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2005. – Т. 7, № 2. – С. 94–95.
  34. Сёмке В.Я., Счастный Е.Д., Симуткин Г.Г. Аффективные расстройства: Региональный аспект. – Томск: Издательство Томского Университета, 2004. – 234 с.
  35. Смулевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. – М.: МИА, 2003. – 432 с.
  36. Шмуклер А.Б. Фармакоэкономические аспекты применения эсциталопрама в психиатрической практике // Социальная и клиническая психиатрия. – 2005. – Т. 15, № 4. – С. 72–78.
  37. Ali I.M. The long-term outcome of depression in primary care // VI World congress «Innovations in psychiatry-2000», Abstracts. – P. 4.
  38. American Psychiatric Association Work Group on schizophrenia and steering committee on practice guideline. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia // Am. J. Psychiatry. – 1997. – Vol. 154, Suppl. – P. 1–63.
  39. American Psychiatric Association. Practice guideline for depressive disorder in adults // Am. J. Psychiatry. – 1993. – Vol. 150, Suppl. 4. – P. 1–26.
  40. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder // Am. J. Psychiatry. – 1994. – Vol. 151, Suppl. Dec. – P. 1–36.
  41. Anderson I.M., Edwards J.G. Guidelines for choice of selective serotonin reuptake inhibitor in depressive illness // Adv. Psychiatric Treatment. – 2001. – Vol. 7. – P. 170–180.
  42. Anderson I.M., Nutt D.J., Deakin J.F. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 1993 British Association for Psychopharmacology Guidelines // J. Psychopharmacology. – 2000. – Vol. 14. – P. 3–20.
  43. Andlin-Sobocki P., Olesen J., Wittchen H.-U. et al. Cost of disorders of the brain in Europe // Eur. J. Neurol. – 2005. – Vol. 12. – P. 1–27.
  44. Angst J. How recurrent and predictable is depressive illness? // Long-term treatment of depression / S.Montgomery, F.Rouillon (Eds.). – NY: John Wiley, 1992.
  45. Angst J. Major depression in 1998: are we providing optimal therapy? // J. Clin. Psychiatry. – 1999. – Vol. 60, Suppl. 6. – P. 5–9.
  46. Angst J. Mortality in mood-disorder patients with and without long-term medication // XIII World Congress of Psychiatry. – Cairo, September 10–15, 2005, Egypt. – P. 27.
  47. Balon R., Acfken C.L., Mufti R. Patients' preferences about medication dosing regimens (ltr) // Psychiatr. Serv. – 1998. – Vol. 49. – P. 1095.
  48. Berto P., D'Illari, Ruffo P. et al. Depression: cost-of-illness studies in the international literature, a review // J. Ment. Health Policy. – 2000. – Vol. 3. – P. 3–10.
  49. Bostwick J.M., Pankratz V.S. Affective disorders and suicide risk: A reexamination // Am. J. Psychiatry. – 2000. – Vol. 157. – P. 1925–1932.
  50. Boyer P., Danion J.M., Bisslerbe J.C. et al. Clinical and economic comparison of sertraline and fluoxetine in the treatment of depression. A 6-month double-blind study in a primary-care setting in France // Pharmacoeconomics. – 1998. – Vol. 13. – P. 157–169.
  51. Carney R.M., Freedland K.E., Veith R.C. et al. Can treating depression reduce mortality after an acute myocardial infarction? // Psychosom. Med. – 1999. – Vol. 61. – P. 666–675.
  52. Claxton A.J., Li Z., McKendrick J. Selective serotonin reuptake inhibitor treatment in the UK: risk of relapse or recurrence of depression // Br. J. Psychiatry. – 2000. – Vol. 177 – P. 163–168.
  53. Clinical Guidelines for the treatment of depressive disorders // Can. J. Psychiatry. – 2001. – Vol. 46, Suppl. 1. – P. 1–90S.
  54. Cowen P.J. Pharmacological management of treatment-resistant depression // Adv. Psychiatr. Treatment. – 1998. – Vol. 4. – P. 320–327.
  55. Davidson J.R., Meltzer-Brody S.E. The underrecognition and undertreatment of depression: what is the breadth and depth of the problem? // J. Clin. Psychiatry. – 1999. – Vol. 60, Suppl. 7. – P. 4–9.
  56. Depont F., Rangelomanana S., Puil S. et al. Antidepressants: psychiatrists' opinions and clinical practice // Acta Psychiatr. Scand. – 2003. – Vol. 108. – P. 24–31.
  57. Desjarlais R., Eisenberg L., Good B. et al. World mental health: problems and priorities in low-income countries. – NY: Oxford university press, 1995.
  58. Donoghue J.M. Sub-optimal use of tricyclic antidepressants in primary care // Acta Psychiatr. Scand. – 1998. – Vol. 98. – P. 429–431.
  59. Donoghue J.M., Tylee A. The treatment of depression: prescribing patterns of antidepressants in primary care in the UK // Br. J. Psychiatry. – 1996. – Vol. 168. – P. 164–168.



60. Druss B.G., Rosenheck R.A., Sledge W.H. Health and disability costs of depressive illness in a major U.S. corporation // *Am. J. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 157. – P. 1274–1278.
61. Edwards J.G., Anderson I. Systematic review and guide to selection of selective serotonin reuptake inhibitors // *Drugs.* – 1999. – Vol. 57. – P. 507–533.
62. Egan T., Baran R., McGhan W. Pharmacoeconomic analysis of patterns of antidepressant use // ISPOR 4th annual international meeting (Washington), May 23, 1999, Abstracts. – P. 170.
63. Evers S., Ament A. Cost of schizophrenia in the Netherlands // *Schizophr. Bull.* – 1995. – Vol. 21. – P. 141–153.
64. Fava M., Rankin M.A., Wright E.C. et al. Anxiety disorders in major depression // *Compr. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 41. – P. 97–102.
65. Folsom D.P., Hawton W., Lindamer L. et al. Prevalence and risk factors for homelessness and utilization of mental health services among 10,340 patients with serious mental illness in a large public mental health system // *Am. J. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 162. – P. 370–376.
66. Franchini L. et al. Four-year follow-up study of sertraline and fluvoxamine in long-term treatment of unipolar subjects with high recurrence rate // *J. Affect. Disord.* – 2000. – Vol. 58. – P. 233–236.
67. Furukawa T.A., Kitamura T., Takahishi K. Time to recovery of an inception cohort with hitherto untreated unipolar major depressive episodes // *Br. J. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 177. – P. 331–335.
68. Glassman A.H., Shapiro P.A. Depression and the course of coronary artery disease // *Am. J. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 155. – P. 4–11.
69. Glozier N. Workplace effects of the stigmatization of depression // *J. Occup. Environ. Med.* – 1998. – Vol. 40. – P. 793–800.
70. Goodman M., Defor T., Cooper S. et al. A cross-sectional analysis of health care cost of SSRI users // ISPOR 2-nd Annual European conference. Contributed abstracts. Value in health. – 1999. – Vol. 2. – P. 387–388.
71. Goodman S.H., Gotlib I.H. Risk for psychopathology in the children of depressed mothers: a developmental model for understanding mechanisms of transmission // *Psychol. Rev.* – 1999. – Vol. 106. – P. 458–490.
72. Grohmann R., Ruther E., Engel R.R. et al. Assessment of adverse drug reactions in psychiatric inpatients with the AMSP drug safety program: methods and first results for tricyclic antidepressants and SSRI // *Pharmacopsychiatry.* – 1999. – Vol. 32. – P. 21–28.
73. Haddad P.M. Social and economic aspects of depression // *WPA Teaching Bull.* – 1995. – Vol. 2, N 8. – P. 1–2.
74. Hall R.C.W., Wise M.G. The clinical and financial burden of mood disorders cost and outcome // *Psychosomatics.* – 1995. – Vol. 9. – P. 195–201.
75. Hardens M. Differential costs of treatment of depression with SSRIs // *Hum. Psychopharmacol.* – 1995. – Vol. 10, Suppl. 3. – P. s195–s197.
76. Harris E.C., Barraclough B. Excess mortality of mental disorder // *Br. J. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 173. – P. 11–53.
77. Hertzman P. The economic costs of mental illness in Sweden 1975 // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1998. – Vol. 172. – P. 359–367.
78. Hickie I. Treatment guidelines for depression in the Asia Pacific region: a review of current developments // *Austral. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 12. – S. 33–37.
79. Hida H., Faber M., Alberto-Gondouin M.C. et al. Analysis of prescriptions for psychotropic drugs in a psychiatric hospital // *Therapie.* – 1997. – Vol. 52. – P. 573–578.
80. Hirschfeld R.M., Keller M.B., Panico S. et al. The national depressive and manic-depressive association consensus statement on the undertreatment of depression // *J.A.M.A.* – 1997. – Vol. 277. – P. 333–340.
81. Hirschfeld R.M. WPA. Teaching Bulletin on Depression. – 2000. – Vol. 4, N 19. – P. 7–10.
82. Hochstrasser B., Isaksen P.M., Koponen H. et al. Prophylactic effect of citalopram in unipolar recurrent depression // *Br. J. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 178. – P. 304–310.
83. Hotopf M., Lewis G., Normand C. Are SSRIs a cost-effective alternative to tricyclics? // *Br. J. Psychiatry.* – 1996. – Vol. 168. – P. 404–409.
84. How to profit from a good night's sleep // *Scrip Magazine.* – 1999. – Vol. 82. – P. 25–29.
85. Hylan T.R., Dossenbach M., Meneades L. et al. Antidepressant use in the naturalistic setting in Austria: a comparison of citalopram, fluoxetine and paroxetine // *J. Serotonin Res.* – 1998. – Vol. 4. – P. 295–303.
86. Hylan T.R., Crown W.H., Meneades L. et al. Tricyclic antidepressant and selective serotonin reuptake inhibitors antidepressant selection and health care costs in the naturalistic setting: a multivariate analysis // *J. Affect. Disord.* – 1998. – Vol. 47. – P. 71–79.
87. Inskip H.M., Harris E.C., Barraclough B. Lifetime risk of suicide for affective disorder, alcoholism and schizophrenia // *Br. J. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 172. – P. 35–37.
88. Jenkins J.H., Schumacher J.G. Family burden of schizophrenia and depressive illness // *Br. J. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 174. – P. 31–38.
89. Jonsson B., Bebbington P.E. What price depression? The cost of depression and the cost-effectiveness of pharmacological treatment // *Br. J. Psychiatry.* – 1994. – Vol. 164. – P. 665–673.
90. Judd L.L., Akiskal H.S., Maser J.D. et al. A prospective 12-year study of subsyndromal and syndromal depressive symptoms in unipolar major depressive disorders // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1997. – Vol. 55. – P. 694–700.
91. Kamlet M.S., Paul N., Greenhouse J. et al. Cost utility analysis of maintenance treatment for recurrent depression // *Control. Clin. Trials.* – 1995. – Vol. 16. – P. 17–40.
92. Kaplan E.M., Haddad P., Zajecka J. et al. Antidepressant noncompliance as a factor in the discontinuation syndrome // *J. Clin. Psychiatry.* – 1997. – Vol. 58, Suppl. 7. – P. 31–36.
93. Kasper S. Biological consequences and clinical relevancies of serotonin antagonism and reuptake inhibition // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2004. – Vol. 7, Suppl. 1. – P. 117.
94. Kates N., Craven M. Shared mental health care. Canadian Psychiatric Association and College of Family Physicians of Canada Joint Working Group // *Can. Fam. Physician.* – 1999. – Vol. 45. – P. 2143–2160.
95. Katon W., Von Korff M., Lin E. et al. Stepped collaborative care for primary care patients with persistent symptoms of depression: a randomized trial // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 56. – P. 1109–1115.
96. Katzelnick D.J., Simon G.E., Pearson S.D. et al. Randomized trial of a depression management program in high utilizers of medical care // *Arch. Fam. Med.* – 2000. – Vol. 9. – P. 345–351.
97. Kaufman J., Charney D. Comorbidity of mood and anxiety disorders // *Depress. Anxiety.* – 2000. – Vol. 12, Suppl. 1. – P. 69–76.
98. Keller M.B. Long-term treatment strategies in affective disorders // *Pharmacol. Bull.* – 2002. – Vol. 36, Suppl. 2. – P. 36–48.
99. Kendrick T. Prescribing antidepressants in general practice: watchful waiting for minor depression, full dose treatment for major depression // *Br. Med. J.* – 1996. – Vol. 313. – P. 829–830.
100. Kessler R.C., Frank R.G. The impact of psychiatric disorders on work loss days // *Psychol. Med.* – 1997. – Vol. 27. – P. 861–873.
101. Kessler R.C., McGonagle K.A., Zhao S. et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1994. – Vol. 51. – P. 8–19.
102. Kielholz P. Die Depression in der taglichen Praxis. – Bern, 1974.
103. Kind P., Sorensen J. Modeling the cost-effectiveness of the prophylactic use of SSRIs in the treatment of depression // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 1995. – Vol. 10, Suppl. 1. – P. 41–48.
104. Kind P., Sorensen J. The costs of depression // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 1993. – Vol. 7. – P. 191–195.
105. Kupfer D.J., Frank E. Maintenance therapy for chronic depression // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1996. – Vol. 53. – P. 775–776.
106. Laux G. Cost-benefit analysis of newer versus older antidepressants // *Pharmacopsychiatry.* – 2001. – Vol. 34. – P. 1–5.
107. Lave J.R., Frank R.G., Schulberg H.C. et al. Cost-effectiveness of treatments for major depression in primary care practice // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 55. – P. 645–651.
108. Lepine L.P., Gastpar M., Mendlewicz J. et al. Depression in the community: the first pan-European study DEPRES (Depression Research in European Society) // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 1997. – Vol. 12. – P. 19–29.
109. Lesperance F., Frasere-Smith N. Depression in patients with cardiac disease: a practical review // *J. Psychosom. Res.* – 2000. – Vol. 48. – P. 379–391.
110. MacDonald T.M., Reid I.C., McMahon A.D. Patients receive an inadequate dose of antidepressants for an inadequate period // *Br. Med. J.* – 1997. – Vol. 315. – P. 56.
111. Mario M., Raffaele P., Lorenza M. et al. Long-term outcome of lithium prophylaxis in bipolar disorder: a 5-year prospective study of 402 patients at a lithium clinic // *Am. J. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 155. – P. 30–35.
112. Martin B.C., Miller L.S. Expenditures for treating schizophrenia: a population-based study of Georgia Medicaid recipients // *Schizophrenia Bull.* – 1998. – Vol. 24. – P. 479–488.
113. McManus P., Mant A., Mitchell P. et al. Use of antidepressants by general practitioners and psychiatrists in Australia // *Austral. N. Z. J. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 37. – P. 184–189.
114. Montgomery S.A., Kasper S. Comparison of compliance between selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants: a meta-analysis // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 1995. – Vol. 9, Suppl. 4. – P. 33–40.
115. Mueller T.I., Leon A.C., Keller M.B. et al. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up // *Am. J. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 156. – P. 1000–1006.
116. Murray C.J., Lopez A.D. The Global Burden of Disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases,

- injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. – Cambridge, Mass: Harvard University Press, 1996.
117. Nuijten M., Hardens M., Souetre E. A Markov process analysis comparing the cost effectiveness of maintenance therapy with citalopram versus standard therapy in major depression // *Pharmacoeconomics*. – 1995. – Vol. 8. – P. 159–168.
118. Nurnberg H.G. et al. Modeling the pharmacoeconomic cost of three selective serotonin reuptake inhibitors // *Psychiatr. Serv.* – 1999. – Vol. 50. – P. 1351–1353.
119. Ohayon M.M., Caulet M., Priest R.G. et al. Psychotropic medication consumption patterns in the UK general population // *Clin. Epidemiol.* – 1998. – Vol. 51. – P. 273–283.
120. Oquendo M.A., Malone K.M., Ellis S.P. et al. Inadequacy of antidepressant treatment for patients with major depression who are at risk for suicidal behavior // *Am. J. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 156. – P. 190–194.
121. Ormel J., Von Korff M., Oldehinkel A.J. et al. Onset of disability in depressed and non-depressed primary care patients // *Psychol. Med.* – 1999. – Vol. 29. – P. 847–853.
122. Parikh S.V., Lesage A.D., Kennedy S.H. et al. Depression in Ontario: under-treatment and factors related to antidepressant use // *J. Affect. Disord.* – 1999. – Vol. 52. – P. 67–76.
123. Paykel E.S., Brugha T., Fryers T. Size and burden of depressive disorders in Europe // *Eur. Neuropsychopharm.* – 2005. – Vol. 15. – P. 411–423.
124. Pincus H.A., Tanielian M.A., Marcus S.C. et al. Prescribing trends in psychotropic medications. Primary care, psychiatry, and other medical specialties // *J.A.M.A.* – 1998. – Vol. 279. – P. 526–531.
125. Psychotropic drug utilization in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMEd) project // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2004. – Vol. 109, Suppl. 420. – P. 55–64.
126. Ramana R., Paykel E.S., Surtees P.G. et al. Medication received by patients with depression following the acute episode: adequacy and relation to outcome // *Br. J. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 174. – P. 128–134.
127. Ravindran A.V., Judge R., Hunter B.N. et al. A double-blind, multicenter study in primary care comparing paroxetine and clomipramine in patients with depression and associated anxiety. Paroxetine Study Group // *J. Clin. Psychiatry.* – 1997. – Vol. 58. – P. 112–118.
128. Regier D.A., Rae D.S., Narrow W.E. et al. Prevalence of anxiety disorders and their comorbidity with mood and addictive disorders // *Br. J. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 34, Suppl. – P. 24–28.
129. Revicki D.A., Palmer C.S., Phillips S.D. et al. Acute medical costs of fluoxetine versus tricyclic antidepressants: a prospective multicentre study of antidepressant drug overdoses // *Pharmacoeconomics*. – 1997. – Vol. 11. – P. 48–55.
130. Rice D.P., Miller L.S. The economic burden of affective disorders // *Br. J. Psychiatry.* – 1995. – Vol. 166, Suppl. 27. – P. 34–42.
131. Rost K., Zhang M., Fortney J. et al. Expenditures for the treatment of major depression // *Am. J. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 155. – P. 883–888.
132. Roy-Byrne P.P., Stang P., Wittchen H.U. et al. Lifetime panic-depression comorbidity in the national comorbidity survey. Association with symptoms, impairment, course and help-seeking // *Br. J. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 176. – P. 229–235.
133. Rudolph R.L., Entsuah R., Chitra R. A meta-analysis of the effects of venlafaxine on anxiety associated with depression // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1998. – Vol. 18. – P. 136–144.
134. Rupp A. The economic consequences of not treating depression // *Br. J. Psychiatry.* – 1995. – Vol. 166, Suppl. 27. – P. 29–33.
135. Rupp A., Gause E.M., Regier D.A. Research policy implications of cost-of-illness studies for mental disorders // *Br. J. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 173, Suppl. 36. – P. 19–25.
136. Russell J.M., Berndt E.R., Miceli R. et al. Course and cost of treatment for depression with fluoxetine, paroxetine, and sertraline // *Am. J. Manag. Care.* – 1999. – Vol. 5. – P. 597–606.
137. Sclar D.A., Skaer T.L., Robinson L.M. et al. Economic outcomes with antidepressant pharmacotherapy: a retrospective intent-to-treat analysis // *J. Clin. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 59, Suppl. 2. – P. 13–17.
138. Simon G.E., Fishman P. Cost implications of initial antidepressant selection in primary care // *Pharmacoeconomics*. – 1998. – Vol. 13. – P. 61–70.
139. Simon G.E., Revicki D., Heiligenstein J. et al. Recovery from depression, work productivity, and health care costs among primary care patients // *Gen. Hosp. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 22. – P. 153–162.
140. Simon G.E., Von Korff M., Barlow W. Health care costs of primary care patients with recognized depression // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1995. – Vol. 52. – P. 850–856.
141. Sterrenburg C.M., Loonen A.J., Bakker J.B. Polyfarmacie en irrationele combinaties van psychofarmaca bij verblijfspatienten in het APZ: kunstfout of onvermijdelijk? // *Tijdschrift voor Psychiatric.* – 2000. – Vol. 42. – P. 565–574.
142. Sturm R., Wells K.B. How can care for depression become more cost-effective? // *J.A.M.A.* – 1995. – Vol. 273. – P. 51–58.
143. Szmulker G.I., Burgess P., Hirsman H. et al. Caring for relatives with serious mental illness – the development of the experience of caregiving inventory // *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* – 1996. – Vol. 31. – P. 134–148.
144. Trivedi M.H., De Batista Ch., Fawcett J. et al. Developing treatment algorithms for unipolar depression in cyberspace: International Psychopharmacology Algorithm Project (IPAP) // *Psychopharmacol. Bull.* – 1998. – Vol. 34. – P. 355–359.
145. Ustun T.B. The global burden of mental disorders // *Am. J. Publ. Health.* – 1999. – Vol. 89. – P. 1315–1318.
146. Wade A., Toumi I., Hemels M.E. 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. – P. 631–641.
147. Weissman M.M., Bland R.C., Canino G.J. et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder // *J.A.M.A.* – 1996. – Vol. 276. – P. 293–299.
148. Wells K.B., Strom R., Sherbourne C.D. et al. Caring for depression: a RAND study. – Cambridge: Harvard University Press, 1996.
149. Wittchen H.U. Отчет рабочей группы Европейской Коллегии по нейропсихофармакологии (ЕСНП) и вопросам распространенности психических расстройств в Европе и связанным с ним бременем (реферат) // *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М.Бехтерева.* – 2005. – № 4. – С. 42–46.
150. World Health Organization. Choosing interventions: effectiveness, quality, costs, gender, and ethics (EQC). Global programme on evidence for health policy (GPE). – Geneva: WHO, 2000.
151. World Mental Health Survey Consortium, 2004. Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys // *J.A.M.A.* – 2004. – Vol. 291. – P. 2581–590.
152. Wulsin L.R., Vaillant G.E., Wells V.E. A systematic review of the mortality of depression // *Psychosom. Med.* – 1999. – Vol. 61. – P. 6–17.