

Оценка стоимости-эффективности и влияния на бюджет Российской Федерации использования флувоксамина вместо трициклических антидепрессантов в терапии рекуррентного депрессивного расстройства

Плавинский С.Л.

д.м.н., профессор Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова

Давыдов К.В.

к.м.н., Московский НИИ Психиатрии, заместитель главного врача по медицинской части

Трициклические антидепрессанты и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина являются основными препаратами, используемыми в клинической практике для лечения рекуррентного депрессивного расстройства. В исследовании была проанализирована затратная эффективность и влияние на бюджет замещения ингибитором обратного захвата серотонина флувоксамином трициклических антидепрессантов в терапии рекуррентного депрессивного расстройства. Показано, что при учете не прямых затрат (потерь ВВП от нетрудоспособности) назначение флувоксамина приводит к экономии средств бюджета, если не прямые затраты игнорируются и препарат назначается вместо amitriptyline и clomipramine, то рост расходов (77,6 тыс. руб. за QALY) не превышает порога готовности заплатить. Если учитываются не прямые затраты, то экономия бюджета Российской Федерации от использования флувоксамина вместо amitriptyline и clomipramine в 50% случаев составляет 3632 млн. руб. в год, если происходит замена только clomipramine – 1695 млн. руб. в год.

Ключевые слова: флувоксамин, amitriptyline, clomipramine, рекуррентное депрессивное расстройство

Рекуррентное депрессивное расстройство (РДР) является распространенной проблемой в клинической практике и часто представляет значительные сложности для врачей. Согласно МКБ-10, рекуррентное депрессивное расстройство – это расстройство, характеризующееся повторными эпизодами депрессий, от легкой до тяжелой степени, без анамнестических данных об отдельных эпизодах приподнятого настроения, гиперактивности, которые могли отвечать критериям мании. Возраст начала, тяжесть, длительность и частота эпизодов депрессии очень разнообразны. В целом, первый эпизод возникает позже, чем при биполярной депрессии: чаще всего на пятом десятилетии жизни. Продолжительность эпизодов составляет от 3 до 12 месяцев (средняя продолжительность — около 6 месяцев), но они имеют тенденцию к более редкому повторению. Хотя выздоровление обычно полное в межприступном периоде, небольшая часть больных обнаруживают хроническую депрессию, особенно в пожилом возрасте. Отдельные эпизоды любой тяжести часто провоцируются стрессовой ситуацией, и во многих странах отмечаются в 2 раза чаще у женщин, чем у мужчин [1].

По некоторым оценкам, количество пациентов, достигших ремиссии в результате исходно назначенной терапии антидепрессантами, составляет менее 35% от общего количества получавших лечение пациентов [2].

Для лечения РДР используются различные препараты, в основном относящиеся либо к группе ингибиторов обратного захвата серотонина, либо к трициклическим антидепрессантам (ТЦАД).

В данном исследовании было проведено сравнение экономической эффективности терапии ТЦАД и препаратом флувоксамин. Сравнение не проводится с более дорогими инновационными препаратами, в том числе, входящими в льготные списки в связи с очевидностью ценового преимущества ТЦАД и флувоксамина. Последний был исключен из льготного списка ОНЛС¹ с марта 2015 года. Флувоксамин не входит в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), однако наиболее широко применяется у льготных категорий граждан, а до исключения из ОНЛС его доля составляла около 30% в структуре государственных закупок антидепрессантов. При этом по данным исследования DIANA (проходившего в 2012-2013 годах), до 10% всех пациентов с РДР принимали флувоксамин [3]. Таким образом, наше исследование направлено на изучение вопроса об экономической целесообразности включения флувоксамина в льготные списки.

Материал и методы

Описание модели

Для фармакоэкономического анализа была использована модель, которая базировалась на стандартной аналитической технике и модели, предложенной Nuijten и соавт. [4]. Она была сконструирована таким образом, чтобы оценить потребление ресурсов, стоимость и эффективность лечения депрессии на протяжении 18 месяцев либо флувоксамином, либо трициклическими антидепрессантами (ТЦАД). Поскольку состояния могли повторяться, используемая модель являлась марковской. Временной период был выбран равным 18 месяцам, и соответствовал трем периодам терапии депрессии: первоначальное активное лечение (6 недель), продолжение терапии при наступлении эффекта (18 недель) и поддерживающая терапия (52 недели). Временной период был разделен на циклы так, чтобы за 18-месячный период было 12 циклов: первоначальная терапия занимала один цикл, продолжение терапии – 3 цикла и поддерживающая терапия – 8 циклов. В каждом

¹ Перечень лекарственных средств, отпускаемых по рецептам врача (фельдшера) при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющим право на получение государственной социальной помощи

цикле пациент мог перейти из одного состояния в другое в зависимости от вероятностей переходов, специфицированных в модели.

В рамках марковской модели все пациенты начинали в состоянии депрессивного эпизода и затем могли перейти в другое состояние. Предполагалось, что вначале препарат назначается в обычной дозе, затем, в случае неуспеха, доза повышается. Если повышенная доза также оказывается неэффективной, пациент переводится на терапию препаратами другой группы (с флувоксамина на ТЦАД и наоборот). Если после перевода состояние не улучшается, доза препарата повышается и, если это также не помогает, его госпитализируют. Либо исходный препарат, либо препарат замены может оказаться эффективным и тогда пациент избавляется от депрессии, но находится на поддерживающей терапии. После истечения курса поддерживающей терапии пациент перестает принимать препараты и не страдает депрессией. Вместе с тем, как в периоде поддерживающей терапии, так и в периоде без терапии мог наступить рецидив депрессии. Таким образом, модель имела 10 состояний здоровья, хотя возможность прямого перехода существовала не для всех состояний. Вероятности перехода из одного состояния в другое были взяты из работы Nuijten и соавт. [4] и представлены в таблице 1

Таблица 1. Вероятности перехода из одного состояния в другое, за цикл

Состояние	Вероятность за цикл
Флувоксамин эффективен в обычной дозе	0,6
Флувоксамин эффективен в повышенной дозе	0,3
ТЦАД эффективны в обычной дозе	0,6
ТЦАД эффективны в повышенной дозе	0,3
Возврат (обострение) депрессии на поддерживающей дозе флувоксамина	0,011
Рецидив депрессии после терапии флувоксамином	0,017
Возврат (обострение) депрессии на поддерживающей дозе ТЦАД	0,066
Рецидив депрессии после терапии ТЦАД	0,013

Хотя риск самоубийства у лиц с депрессией повышен, в рамках анализируемого периода – 18 месяцев – он достаточно мал по абсолютной величине и поэтому риск самоубийства и ассоциированные с самоубийством расходы не анализировались в данном исследовании, а также в модели Nuijten и соавт. [4] и Jonsson и Bebbington [5].

Для анализа эффективности использовались такие показатели, как время без депрессии (TWiST – time without symptoms or toxicity), а также года жизни, откорректированные на качество. При этом анализе предполагалось, что полезность (качество жизни) пациента вне депрессивного эпизода составляет 0,81, а вот депрессия снижает уровень полезности на 0,24. В рамках модели суммировалось количество недель, проведенных пациентом в каждом из состояний, и полученная величина делилась на 52 для того, чтобы от недель качественной жизни перейти к годам.

Оценка стоимостных показателей

Стоимости препаратов определялись как медианная стоимость дневной дозы для препаратов, зарегистрированных в списке ЖНВЛП (<http://grls.rosminzdrav.ru/PriceLims.aspx>, доступ осуществлен 30/03/2015) и увеличивалась на предельную оптовую надбавку для г. Санкт-Петербурга в зависимости от стоимости цены регистрации (Постановление Правительства Санкт-Петербурга от 06.09.2010 N 1190², (ред. от 25.12.2013), «Об установлении надбавок на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты») и на ставку НДС (10%), к чему затем добавлялась предельная розничная надбавка³.

Для флувоксамина были взяты цены на препарат с сайта medlux.ru (аптеки Москвы, доступ 27/06/2015).

Для сравнения адекватности выбранной оценки стоимости были сравнены рассчитанные с помощью описанной выше методики через зарегистрированные цены и полученные с помощью сайта medlux.ru цены для препарата амитриптилин (на момент поиска в аптечной базе (27/08/2015) кломипрамин отсутствовал). Расчетная медианная стоимость дневной дозы амитриптилина по зарегистрированной цене составила 4,6 руб., медианная аптечная цена составила 4,3 руб. Расхождения составили 0,3 руб., для финальной модели это давало погрешность менее 0,2%.

Для того чтобы выбрать ТЦАД сравнения были взяты результаты крупного неинтервенционного наблюдательного исследования DIANA [3], которое как раз анализировала частоту использования различных антидепрессантов при рекуррентном депрессивном расстройстве. Было установлено, что наиболее часто использовавшимися ТЦАД были амитриптилин (21,2% всех антидепрессантов) и кломипрамин (12,6% всех антидепрессантов). Остальные антидепрессанты использовались реже. Поэтому в модели было предположено, что пациенты в качестве ТЦАД могут получать либо амитриптилин, либо кломипрамин в соотношении 2:1 (как это наблюдалось в исследовании DIANA). Соответственно, стоимость лекарственной терапии была представлена взвешенной стоимостью амитриптилина и кломипрамина. Предполагалось, что, кроме разницы в назначаемой терапии и частоты госпитализации, другие ресурсы здравоохранения при терапии ТЦАД и флувоксамином потребляются с одинаковой частотой.

Стоимость госпитализации была взята из прейскуранта платных услуг⁴ по лечению депрессии в стационаре (ФГБУ НЦПЗ).

² 20% для препаратов стоимостью до 50 руб., 15% для препаратов стоимостью от 50 до 500 руб. и 14% для препаратов стоимостью свыше 500 руб.

³ 28% для препаратов стоимостью до 50 руб., 22% для препаратов, стоимостью от 50 до 500 руб. и 18% для препаратов, стоимостью свыше 500 руб. Предполагалось, что стоимость формируется для аптечного учреждения, освобожденного от уплаты НДС

(http://admtyumen.ru/ogv_ru/finance/price_tarif/more.htm?id=11135290@cmsArticle).

⁴ <http://www.psychiatry.ru/stat/22>

Было проанализировано два варианта модели, один учитывал потери ВВП ввиду нетрудоспособности, второй не принимал эти данные во внимание. Количество дней нетрудоспособности в цикле в зависимости от состояния и используемой терапии было взято из работы Nuijten и соавт., для госпитализации было принято, что пациент на период госпитализации нетрудоспособен и данные по ВВП на душу населения были взяты с сайта Росстата⁵ за 2014 год.

Основные стоимостные показатели приведены в таблице 2.

Таблица 2. Оценки расходов, ассоциированных с терапией

	мг	Стоимость в день (руб.)	Потеряно дней трудоспособности за цикл
Флувоксамин, исходная доза	100	55,67	7
Флувоксамин, повышенная доза	200	111,33	7
ТЦАД, исходная доза	100	21,48	14,125
ТЦАД, повышенная доза	150	32,22	14,125
Госпитализация		3100	
ВВП/ душу населения		1339,12	

В рамках анализа на основе марковской модели, исходя из времени, проведенном в каждом из состояний было проанализировано время без депрессии, QALY, расходы на терапию. Далее были рассчитаны показатели стоимости-эффективности для флувоксамина в сравнении с ТЦАД. Кроме того, был выполнен сравнительный анализ только с кломипрамином.

Данные для оценки влияния на бюджет

Для анализа влияния на бюджет Российской Федерации замены части ТЦДА в терапии рекуррентной депрессии на флувоксамин необходимо было вначале выяснить, какое количество пациентов ежегодно страдают от рекуррентной депрессии. Согласно данным европейского исследования, 12-месячная распространенность большой депрессии составляет 6,9% [6], хотя, например, в Хорватии она составила 2,2% [7]. Данные крупного финского исследования показывают, что годовая заболеваемость депрессией составляет около 3% при том, что только 8.5 случаев на 1000 человек были повторными [8]. Соответственно, было сделано предположение, что годовая частота случаев рекуррентного депрессивного расстройства составляет 0,85%. и служит хорошей аппроксимацией количества случаев депрессии, рассматривавшихся в модели. Из этого числа, на основе данных исследования DIANA были выделены те, кто получает терапию amitriptyline или clomipramine. Для анализа влияния на бюджет был сделан анализ исходя из предположения, что примерно половина пациентов начнут получать

⁵ <http://www.gks.ru/>

флувоксамин вместе amitриптилина/ кломипрамина. Также был проведен анализ влияния на бюджет в случае, если флувоксамин будет использоваться вместо ТЦАД только у пациентов, которые ранее получали бы кломипрамин.

Модель построена в системе Microsoft Excel и позволяет варьировать исходными параметрами.

Результаты

Результаты анализа затратной эффективности (стоимость - эффективность)

Основные результаты анализа стоимости-эффективности приведены в таблицах 3 и 4.

Таблица 3. Результаты анализа стоимости и времени без депрессии

Модель	Время без депрессии		Расходы		Разница расходов
	Флувоксамин	ТЦАД	Флувоксами	ТЦАД	
Без учета потерь ВВП	0,769	0,704	28118	26333	1785
С учетом потерь ВВП	0,769	0,704	59589	85881	-26292

Как видно из таблицы (**Ошибка! Источник ссылки не найден.**), время, проведенное без депрессии, было больше на флувоксамине в сравнении с ТЦАД, несмотря на их одинаковую первичную эффективность. Очевидной причиной таких результатов была большая частота возврата депрессии на поддерживающей дозе ТЦАД в сравнении с флувоксамином. Если ориентироваться на год, то пациенты на флувоксамине, в рамках данной модели, проводили на 23 дня меньше в состоянии депрессии. Стоимость терапии флувоксамином была выше, чем стоимость терапии ТЦАД (в первую очередь благодаря крайне низкой цене amitриптилина – дневная доза этого препарата составляет 4,6 руб., в сравнении с 50 рублями за кломипрамин и 28 рублями за сертралин). Вместе с тем, обращает на себя внимание то, что преимущество ТЦАД исчезало в модели, где учитывались потери ВВП в результате нетрудоспособности. Если в модели, где эти потери не учитывались, терапия флувоксамином оказывалась на 1785 руб. больше, то в случае учета потерь она была уже на 26292 рублей меньше. Если флувоксамин использовался только вместо кломипрамина, то это приводило к экономии средств на 4789 руб. на пациента на эпизод без учета потерь ВВП и 32867 руб. на эпизод с учетом ВВП.

Таблица 4. Анализ стоимости-эффективности назначения флувоксамина вместо ТЦАД при терапии РДР

Модель	QALY		Разность QALY	Инкрементный коэффициент стоимости-эффективности
	Флувоксамин	ТЦАД		
Без учета потерь ВВП	1,132	1,109	0,023	77626
С учетом потерь ВВП	1,132	1,109	0,023	Назначение флувоксамина – доминирующая стратегия

Назначение флувоксамина вместо ТЦАД за счет сокращения времени без депрессии приводило к увеличению количества лет жизни, откорректированных на качество на 0,023 (**Ошибка! Источник ссылки не найден.**). Соответственно, поскольку в базовой модели стоимость терапии была выше, но и эффективность выше, можно было рассчитать инкрементный коэффициент стоимости-эффективности, который показывал стоимость одного дополнительного года качественной жизни.

Как видно из данных, приведенных в таблице стоимость одного QALY составила в базовой модели без учета ВВП 77626 руб., что значительно ниже порога «готовности заплатить», который равен утроенному ВВП на душу населения [9] и, соответственно, превышает 1,2 млн. рублей. Стоимость одного QALY оказывается ниже даже удвоенного значения ВВП на душу населения, что позволяет назвать вмешательство в базовой модели крайне стоимостно-эффективным.

С учетом потерь ВВП использование флувоксамина было ассоциировано со снижением затрат, поэтому стратегия назначения его вместо ТЦАД была доминирующей, т.е. она приводила как к снижению затрат, так и повышению эффективности лечения.

Если рассматривать модель в которой флувоксамин использовался только вместо кломипрамина, то, ввиду большей стоимости терапии кломипразином в сравнении с амитриптилином, затраты при использовании флувоксамина оказывались ниже и стратегия назначения флувоксамина доминировала как в модели, учитывавшей потери ВВП, так и в модели не учитывавшей эти потери. В обоих случаях терапия была более дешевой и более эффективной.

Результаты анализа влияния на бюджет Российской Федерации

Результаты анализа влияния на бюджет различных стратегий замены ТЦАД на флувоксамин приведены в таблице 5.

Таблица 5. Результаты анализа влияния на бюджет, млн. руб.

Модель	Замена ТЦАД	Замена только кломипрамина
Без учета потерь ВВП	246,7	-247,0
С учетом потерь ВВП	-3632,3	-1695,1

Напомним, что анализ влияния на бюджет исходил из того, что РДР наблюдается с частотой 8,5 случаев на 1000 населения в год, происходит 50% замена терапии такими ТЦАД как амитриптилин и кломипрамин и частота использования ТЦАД соответствует таковой, выявленной в ходе исследования DIANA [3].

Единственным вариантом модели, при которой наблюдался рост расходов бюджета была модель, в которой флувоксамин использовался вместо амитриптилина или кломипрамина и при этом не учитывались потери вследствие нетрудоспособности пациентов. Рост расходов составлял 246,7 млн. рублей в год. Если же флувоксамин использовался только вместо кломипрамина, то даже без учета потерь вследствие нетрудоспособности, должна была наблюдаться экономия средств в размере 247,0 млн. рублей в год.

Если учитывались потери вследствие нетрудоспособности, то стратегия замены всегда приводила к экономии средств, при этом в случае замены как кломипрамина, так и амитриптилина, число пациентов, получавших флувоксамин, было большим. Экономия, соответственно, также была большей – 3632 млн. руб. в год против 1695 млн. руб. в год, если заменялся только кломипрамин. Очевидно, что если замена происходила не с частотой 50%, а с большей или меньшей, значения менялись бы пропорционально.

Для анализа чувствительности вместо потерь ВВП были использованы потери налоговых поступлений в виде подоходного налога (13%) на среднюю заработную плату. Поскольку в июне 2015 года, согласно данным Росстата⁶ средняя заработная плата составила 35395 руб., то можно было оценить, какую сумму недополучал бюджет за те дни нетрудоспособности, которые были ассоциированы с отсутствием эффекта от лечения. Было установлено, что при учете потерь подоходного налога замена ТЦАД на флувоксамин приводила к экономии 1388 руб. на курс терапии, а при замене только кломипрамина – 7963 руб. Это приводило к тому, что бюджет выигрывал даже при 50% замене 191,8 млн. руб. в год если речь шла об амитриптилине и кломипрамине и 410,7 млн. руб. в год, если заменялся только кломипрамин.

Таким образом, проведенный анализ показывает, что использование флувоксамина вместо ТЦАД при терапии РДР ввиду меньшего числа обострений на фоне поддерживающей терапии приводит к уменьшению времени, которое пациент проводит в состоянии депрессии и к увеличению времени качественной жизни. При этом если цена флувоксамина равна той, что наблюдается в настоящий момент в аптечной сети, то использование его вместо ТЦАД приведет к незначительному росту прямых расходов, которые компенсируются выигрышем от большей продолжительности периода трудоспособности пациентов. Причем даже если в модели учитывались не потери ВВП, а налоговых поступлений от начислений на заработную плату, все равно стратегия использования флувоксамина вместо ТЦАД оказывалась менее затратной. Для того, чтобы

⁶ http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/trud/sr-zarplata/t1.doc

экономический эффект от замены ТЦАД на флувоксамин сохранялся, разумно было бы фиксировать его цену путем включения в перечень ЖНВЛП, что позволило бы сохранить возможность достижения более адекватной терапии РДР с меньшими расходами.

Литература

- [1] Sex and depression in the National Comorbidity Survey. I: Lifetime prevalence, chronicity and recurrence / R. C. Kessler, K. A. McGonagle, M. Swartz et al. // *J Affect Disord.* — 1993. — Vol. 29, no. 2-3. — Pp. 85–96.
- [2] *Trivedi, M. H.* Measurement-based care for refractory depression: a clinical decision support model for clinical research and practice / M. H. Trivedi, E. J. Daly // *Drug Alcohol Depend.* — 2007. — Vol. 88 Suppl 2. — Pp. 61–71.
- [3] Retrospective observational study to estimate the duration of initial antidepressant treatment in patients with recurrent depressive disorder who demonstrated a suboptimal response to therapy - DIANA: Tech. rep. / A. Avedisova, A. Smulevich, G. Mazo, K. Otter: AstraZeneca, NIS REPORT SYNOPSIS, 2014.
- [4] Cost effectiveness of fluvoxamine in the treatment of recurrent depression in France / M. Nuijten, L. Hadjadjeba, C. Evans, J. van den Berg // *Pharmacoeconomics.* — 1998. — Vol. 14, no. 4. — Pp. 433–445.
- [5] *Jonsson, B.* What price depression? The cost of depression and the cost-effectiveness of pharmacological treatment / B. Jonsson, P. E. Bebbington // *Br J Psychiatry.* — 1994. — Vol. 164, no. 5. — Pp. 665–673.
- [6] The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010 / H. U. Wittchen, F. Jacobi, J. Rehm et al. // *Eur Neuropsychopharmacol.* — 2011. — Vol. 21, no. 9. — Pp. 655–679.
- [7] Depression prevalence and estimation of psychosocial parameters within adult population in city of Zagreb / S. Stojanovic-Spehar, S. Blazekovic-Milakovic, V. Amerl-Sakic et al. // *Psychiatr Danub.* — 2009. — Vol. 21, no. 4. — Pp. 497–507.
- [8] The estimated incidence of depressive disorder and its determinants in the Finnish ODIN sample / V. Lehtinen, B. Sohlman, T. Nummelin et al. // *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* — 2005. — Vol. 40, no. 10. — Pp. 778–784.
- [9] *Ягудина, Р. И.* Определение “порога готовности платить” в России, в Европейских странах и в странах СНГ / Р. И. Ягудина, А. Ю. Куликов, Т. Нгуен // *Фармакоэкономика.* — 2011. — Т. 4, № 1. — С. 7–12.

Cost-Effectiveness and Budget Impact Analysis for Russian Federation of the fluvoxamine replacement in the treatment of recurrent depression of tricyclic antidepressants

Plavinski S. L.

MD, North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Davydov K.V.

PhD, Moscow Research Institute of Psychiatry

Tricyclic antidepressants (TCA) and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) are the main drug classes used in the treatment of recurrent depressive disorder. The study analyzed cost-effectiveness and budget impact of replacement of TCA with SSRI fluvoxamine. It was found that when indirect costs (GDP loss due to lost workdays) is

taken into account use of fluvoxamine dominated TCA by both effectiveness and costs. If indirect costs were ignored then increment cost-effectiveness ratio (77,6 thou. RUR/ QALY gained) was well below "willingness to pay" threshold. If indirect costs were taken into account budget savings from replacing treatment with amitriptyline and clomipramine in 50% of cases amount to 3632 mln. RUR per year, if only clomipranime is replaced – 1695 mln. RUR per year.

Key words: fluvoxamine, amitriptyline, clomipramine, recurrent depressive disorder

References

- [1] Sex and depression in the National Comorbidity Survey. I: Lifetime prevalence, chronicity and recurrence / R. C. Kessler, K. A. McGonagle, M. Swartz et al. // *J Affect Disord.* — 1993. — Vol. 29, no. 2-3. — Pp. 85–96.
- [2] *Trivedi, M. H.* Measurement-based care for refractory depression: a clinical decision support model for clinical research and practice / M. H. Trivedi, E. J. Daly // *Drug Alcohol Depend.* — 2007. — Vol. 88 Suppl 2. — Pp. 61–71.
- [3] Retrospective observational study to estimate the duration of initial antidepressant treatment in patients with recurrent depressive disorder who demonstrated a suboptimal response to therapy - DIANA: Tech. rep. / A. Avedisova, A. Smulevich, G. Mazo, K. Otter: AstraZeneca, NIS REPORT SYNOPSIS, 2014.
- [4] Cost effectiveness of fluvoxamine in the treatment of recurrent depression in France / M. Nuijten, L. Hadjadjeba, C. Evans, J. van den Berg // *Pharmacoeconomics.* — 1998. — Vol. 14, no. 4. — Pp. 433–445.
- [5] *Jonsson, B.* What price depression? The cost of depression and the cost-effectiveness of pharmacological treatment / B. Jonsson, P. E. Bebbington // *Br J Psychiatry.* — 1994. — Vol. 164, no. 5. — Pp. 665–673.
- [6] The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010 / H. U. Wittchen, F. Jacobi, J. Rehm et al. // *Eur Neuropsychopharmacol.* — 2011. — Vol. 21, no. 9. — Pp. 655–679.
- [7] Depression prevalence and estimation of psychosocial parameters within adult population in city of Zagreb / S. Stojanovic-Spehar, S. Blazekovic-Milakovic, V. Amerl-Sakic et al. // *Psychiatr Danub.* — 2009. — Vol. 21, no. 4. — Pp. 497–507.
- [8] The estimated incidence of depressive disorder and its determinants in the Finnish ODIN sample / V. Lehtinen, B. Sohlman, T. Nummelin et al. // *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* — 2005. — Vol. 40, no. 10. — Pp. 778–784.
- [9] Yagudina R., Kulikov A., Nguyen T. Place of threshold willingness-to-pay of Russia among those of other European countries and CIS countries // *Pharmacoeconomica.* — 2011. — Vol. 4, № 1. — Pp. 7–12.