

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ
ORIGINAL ARTICLES

**СРАВНИТЕЛНО ФАРМАКОИКОНОМИЧЕСКО ПРОУЧВАНЕ
НА ЛЕКАРСТВОТО АСЕНАПИНЕ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА БОЛНИ
С БИПОЛЯРНО АФЕКТИВНО РАЗСТРОЙСТВО ТИП 1 В БЪЛГАРИЯ**

Е. Григоров

Фармацевтичен факултет, МУ – София

**COMPARATIVE PHARMACOECONOMIC STUDY OF THE DRUG ASENAPINE
FOR THE TREATMENT OF BIPOLAR DISORDER TYPE 1 IN BULGARIA**

E. Grigorov

Faculty of Pharmacy, MU – Sofia

Резюме:	Целта на настоящата оценка е да бъде направен сравнителен фармакоикономически анализ на лекарствената терапия за биполярно афективно разстройство тип 1 с лекарствения продукт Sycrest® (Asenapine). Използван е методът „Разходи за терапия“ на биполярно разстройство тип 1, направено е сравнение на разходите за терапия спрямо най-често използваната в момента алтернативна стратегия на лечение в страната. Като допълнителна реализирана задача бе направен и анализ на бюджетното въздействие за петгодишен период при темп на нарастване на болните, лекувани с Asenapine, пропорционален на темпа на нарастване на пазара, респективно болестността. Фармакоикономическият анализ стъпва върху клиничния опит в българската психиатрична практика и медицинския стандарт по психиатрия, приет от Министерството на здравето.
Ключови думи:	биполярно разстройство тип 1, лекарствена терапия, фармакоикономика
Благодарности:	Настоящото проучване е финансирано от компанията Лундбек България.
Адрес за кореспонденция:	<i>Маг. фарм. Евгени Григоров, Фармацевтичен факултет, Медицински университет, ул. „Дунав“ № 2, 1000 София, e-mail: evgeni.grigorov@gmail.com</i>
Summary:	The aim of this study was to perform a comparative pharmacoeconomic analysis assessing the drug Sycrest® (asenapine), used in the treatment of bipolar affective disorder type 1. The primary endpoint of the study was to analyse the cost of therapy with asenapine compared with the most commonly used alternative treatment strategy for the treatment of bipolar affective disorder type 1 at the present time in the country, using the method "cost of illness". Additionally, as a secondary endpoint a budget impact analysis was performed over a five-year period based on the assumption that the rate of increase of patients treated with asenapine would be proportional to the growth rate of the market utility of the drug, reflecting the rate of morbidity. The pharmacoeconomic analysis was based on the clinical experience of Bulgarian psychiatric practice, as well as on the Standard of Care in Psychiatry, adopted by the Ministry of Health.
Key words:	bipolar disorder type 1, pharmacotherapy, pharmacoeconomics
Acknowledgments:	This study was funded by Lundbeck Bulgaria.
Address for correspondence:	<i>Evgeni Grigorov, Faculty of Pharmacy, Medical University, 2 Dunav St., Bg – 1000 Sofia, e-mail: evgeni.grigorov@gmail.com</i>

ВЪВЕДЕНИЕ

Биполярното разстройство е едно от най-често срещаните психични заболявания в световен мащаб, с 12-месечна степен на разпространение при 0,3-1,1% от гражданите на Европа и с изява през целия живот при 0,6% от населението на Северна и Южна Америка, Европа и Азия [30, 35].

Сред мъжете и жените на възраст между 15 и 44 год., биполярно разстройство е петата водеща причина за инвалидност и деветата по тежест от най-важните фактори за изгубване на години живот, коригирани с инвалидността (disability adjusted life years – DALY) [21, 24, 25] (въз основа на прогнози от 2000 г.). Биполярното афективно разстройство тип 1 (БАР-1) е комплексно заболяване, характеризиращо се с епизоди на необичайни промени в настроението, в резултат от тях се появяват и клинични симптоми, оказващи голямо въздействие върху физическото и социалното състояние на пациентите. Наблюдава се и ясно изразено негативно влияние върху живота на семействата и близките на тази група болни [4, 6, 13, 16, 31, 34, 41].

Развитието на БАР-1 обикновено е непредсказуемо, но първите му симптоми се появяват най-често в ранна възраст (юношество/млада възраст), с напредването на годините, епизодите стават все по-чести и по-тежки, тъй като заболяването прогресира [11, 29]. Често диагностицирането на БАР-1 се прави на един покъсен етап в хода му поради факта, че много от пациентите не търсят лекарска помощ веднага [17]. Клиницистите лесно познават болестта, когато нейните симптоми започват да се появяват, но преди тяхната изява често се наблюдава и погрешно поставяне на диагноза [29].

В някои семейства биполярното заболяване се появява кумулативно. Затова сега учените проучват много интензивно генетичните фактори, свързани с унаследяването на биполярното разстройство [5, 38].

Лечение на БАР-1

БАР-1 е подтип на биполярното разстройство – тежко душевно разстройство, наричано преди маниакално-депресивна психоза. Характеризира се с периоди на променливо настроение, което може да бъде маниакално, депресивно или смесено (бързо променящо се между мания и депресия). Тези интензивни промени на настроението често водят до проблеми с ежедневно функциониране, провалени лични връзки и опити за самоубийство. Първият маниакален епизод, необходим за поставяне на диагноза биполярно афективно разстройство тип 1, често се предхожда от един или повече депресивни епизоди [39].

За БАР-1 няма лечение, но с ефективна терапия повечето пациенти постигат по-добър контрол върху промените в настроението и свързаните с това симптоми. Лекарят поставя диагнозата биполярно разстройство, като кара пациента да опише симптомите си. Важно е заключението да включва всички елементи, заложен в концепцията “Медицина, основана на доказателствата” [12]. При лечението на биполярно афективно разстройство тип 1 трябва да се третират едновременно и маниакалните, и депресивните епизоди, както и състоянията на смесени настроения и на бързо променящо се настроение. Важно е да се предотврати повторната поява на епизодите. Лечението на биполярното афективно разстройство тип 1 обикновено включва употребата на лекарства, комбинирано с психосоциални интервенции като когнитивна терапия [36].

Биполярното афективно разстройство тип 1 е сериозно психично заболяване и търсенето на професионална помощ при това състояние е особено важно [39]. Подходът при лечението на болните с БАР-1 е винаги комплексен и обикновено усложнен от допълнителната необходимост, която се наблюдава за терапевтично повлияване и на другите съпътстващи заболявания, характерни за тази болест. Те често водят до несъответствие с лечението, което е значителен проблем при терапията на БАР-1 [7, 9, 28, 40]. Пациентите с това заболяване също проявяват и повишена честота на смъртност, като самоубийството е водещата причина и рискът за посегателство върху живота е особено висок при болните в първата година след тяхното диагностициране [33]. Нивото на самоубийствата е един от измерителите на общественото здраве [1].

БАР-1 е инвалидизиращо заболяване за цял живот, свързано със съпътстващи психиатрични и други усложнения [19].

Данните на Националния център по обществено здраве и анализи (НЦОЗА) показват, че през 2010 г. са регистрирани 7101 случая на заболяването, а през 2011 – 7266, което съставлява средно 96,9 случая на 100 хил. души от населението [2].

Разнородността в терапевтичния отговор на пациента към лечението усложнява лечението на БАР-1. Много от пациентите не реагират добре на първоначалната терапия или изискват дълги цикли на „опити и грешки“, за да се определи оптималното лекарство в доза, която да е достатъчно ефикасна и поносима. Промяната на терапията и заменянето на един лекарствен продукт с друг увеличава консумирането на здравни ресурси в резултат на допълнително болнично лечение и амбулаторни посещения [18].

БАР-1 – икономическа тежест за обществото, здравеопазването и системата за медицинска и психиатрична помощ

БАР-1 поставя значителна икономическа тежест върху пациентите, грижещите се за тях и обществото като цяло [22]. Тя се дължи главно на високите косвени разходи, като например загубата на производителност [42]. Преките разходи обаче също имат значителен принос, най-вече са свързани с честотата на хоспитализации, посещенията при личния лекар (ОПЛ) и амбулаторни прегледи [37]. Не трябва да се пренебрегва необходимостта и ангажирането на значителни средства за т.нар. обществена грижа [15]. Всички тези разходи могат да бъдат проучени по време на клиничните изпитвания [20].

Други фактори, увеличаващи директните разходи на здравеопазването, свързани с БАР-1, включват липса на отговор към лечението, появата на рецидиви, необходимост от смяна на терапията, лошо придържане към режима на приемане на лекарствата и поява на нежелни реакции и странични ефекти [22].

Непреките разходи са с основен принос за общата икономическа тежест на БАР-1 (86% от всички обществени разходи във Великобритания), като за България подобни данни липсват и не са оценявани [14]. Те се характеризират главно с отсъствия от работното място, самоубийства и безработица [26]. Началото на биполярното разстройство често е през годините, когато дадено лице е в своя апогей по отношение на производителността, следователно е силно свързано със значителна загуба на производителност от страна на индивида, което пък допринася значително за натрупването на непреки разходи, свързани с това състояние [23].

На персонално ниво пациентите усещат прекия икономически ефект върху себе си поради трудности при намирането на работа и поддържането на устойчива заетост [31].

Лошото придържане към лечението може да допринесе за непреки разходи за БАР-1 чрез увеличаване на тежестта на здравето на пациентите или загуба на производителност поради лош контрол на заболяването [10]. Освен това пациентите с това заболяване са изправени пред многобройни труднооценими загуби и щети поради чувство на заклемяване и/или отхвърляне от страна на обществото. Обгрижващите такъв род болни също са изправени пред икономическа тежест, свързана с непреки разходи, загуба на заетост и нематериални разходи, дължащи се на отрицателното въздействие върху живота им, което изпитват, грижейки се за пациент с БАР-1.

МЕТОДИ

При фармакоикономическия анализ е използван методът *Разходи за терапия* на биполярно афективно разстройство тип 1. Той позволява да се осъществи цялостна оценка на разходите за лечение на дадено заболяване. Този анализ е предимно икономически и чрез него може да бъде направено изчисление и сравнение на необходимите разходи за терапия на един болен с различни лекарства. Обикновено за отправна точка на сравнението се взема най-често използваната в момента стратегия на лечение в съответната страна.

Като допълнителна задача, реализирана в проучването, бе направен и анализ на бюджетното въздействие за петгодишен период при темп на нарастване на болните, лекувани с Aseparine, пропорционален на темпа на нарастване на пазара, респ. на болестността.

Фармакоикономическият анализ стъпва върху клиничния опит в българската психиатрична практика и медицинския стандарт по психиатрия, приет от Министерството на здравето (МЗ).

Популация от болни

Във фармакоикономическия анализ са взети предвид само официалните данни за регистрираните болни с биполярно афективно разстройство през 2010 и 2011 г. в страната въз основа на публикувани статистически отчети на НЦОЗА.

Гледна точка на изследването

Изследването е изготвено от гледна точка на обществото.

Резултати от фармакоикономическия анализ

В изследването се използват като резултат за стойността на терапията изчислените сумарни стойности на разходите за два различни лекарствени подхода за повлияване на биполярно афективно разстройство тип 1, при ежедневно непрекъснато стандартно лечение за период от 12 месеца.

Дисконтиране

С оглед възникването на голямата част от разходите в кратък интервал от време, в изследването не е използвано дисконтиране (при изчисленията на бъдещата парична стойност не е отчитан факторът време).

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Лечението на пациентите с БАР-1 е важна задача за всяко общество. От няколко години в България има действаща стратегия за развиване на психиатричната помощ. Регистрирани, на

разположение на лекарите в нашата страна са и всички нови лекарства за лечение на този род заболявания. Възможността обаче за извънболнично лечение на хората с психични заболявания значително бе намалена с приетите през декември 2012 г. изменения в Наредби 39 и 40 на МЗ. Икономическата тежест на заболяването за България, се свързва най-вече с разходите за лекарствена терапия и хоспитализации.

1. Клинични доказателства за предимства на Aseparine при пациенти с БАР-1

Въз основа на рецепторната фармакология на Aseparine, се смята, че ефектът на този лекарствен продукт се осъществява чрез комбинация от антагонизъм спрямо D2- и 5-HT_{2A} рецепторите. Действието му по отношение на други рецептори, напр. 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆, 5-HT₇, D₃ и α 2-адренергичните рецептори, също допринася за клиничните ефекти на Aseparine [3].

Данните от литературата показват, че изборът на клинична алтернатива зависи от отговора на пациента към предходно лечение, относителния риск от развитие на депресивни и маниакални епизоди, индивидуални фактори, като бъбречна функция, затлъстяване, пол, когнитивен статус, съпътстващи заболявания, напр. диабет, и др. [39].

Съвременното лечение на БАР-1 включва използването на:

- Антипсихотици – ариприразол, оланзапин, кветипин и рисперидон;
- Литиеви производни;
- Валпроева киселина;
- Карбамазепин.

Ефикасността на Aseparine при лечение на DSM-IV манични или смесени епизоди на БАР-1 със или без психотични прояви е оценена в две 2-седмични, рандомизирани, двойнослепи, плацебо- и активно контролирани (с оланзапин) изпитвания на монотерапия със сходен дизайн, които включват съответно 488 и 489 пациенти. Всички пациенти покриват диагностичните критерии на Диагностичния и статистически наръчник на психичните разстройства, 4-то издание за БАР-1, настоящ маниен или смесен епизод и имат скор ≥ 20 по Скалата на Янг за мания – Young Mania Rating Scale (YMRS) при скрининг и изходни нива. Aseparine показва превъзходство в ефикасността пред плацебо по отношение на намалението на маничните симптоми за период от 3 седмици. Скор оценките [95% CI] за промяната от изходните нива до крайните точки по YMRS, използвайки LOCF анализ на тези две проучвания, са, както следва:

- –11,5 [–13,0, –10,0] за Aseparine спрямо –7,8 [–10,0, –5,6] за плацебо;
- –10,8 [–12,3, –9,3] за Aseparine спрямо –5,5 [–7,5, –3,5] за плацебо.

Статистически значима разлика между Aseparine и плацебо е наблюдавана най-рано на 2-рия ден от започване на терапията.

На табл. 1 са представени в резюме сравнителните данни за дизайна, броя пациенти и оценяваните параметри за ефикасност и безопасност на Aseparine от клинични проучвания фаза III спрямо оланзапин като предпочитано лекарство за лечение на биполарно афективно разстройство тип 1 и плацебо [8, 27, 32].

Таблица 1

Клинично изпитване /показател	Aseparine спрямо оланзапин или плацебо, фаза III NCT00159744	Aseparine спрямо оланзапин или плацебо, фаза III NCT00159796	Aseparine спрямо оланзапин, фаза III, продължение NCT00143182	Aseparine спрямо оланзапин, фаза III, продължение
Дизайн	Рандомизирано, плацебо-контролирано	Рандомизирано, плацебо-контролирано	Продължаващо изпитване	Продължаващо изпитване
Участници, приложение и дозировка	488 възрастни с БАР-1, YMRS ≥ 20 , настоящ маниен епизод или прекаран през последните 3 месеца. Рандомизация спрямо Aseparine два пъти дневно (10 mg първи ден и 5-10 mg следващите)	488 възрастни с БАР-1, YMRS ≥ 20 , настоящ маниен епизод или прекаран през последните 3 месеца. Рандомизация спрямо Aseparine два пъти дневно (10 mg първи ден и 5-10 mg следващите)	504 възрастни с БАР-1, завършили предходно проучване (NCT00159744, NCT00159796) с плацебо. Плацебо пациентите са превключени на Aseparine	218 възрастни с БАР-1, завършили предходно проучване (NCT00143182). Пациентите продължават същата терапия.
Период на проследяване	3 седмици	3 седмици	9 седмици	40 седмици, като общият период на терапията е 52 седмици
Измерван резултат	YMRS на ден 21	YMRS на ден 21	YMRS след 12 седмици от началото на рандомизацията	Безопасност и поява на НЛР

2. Фармакоикономическа оценка за България – обосновка и анализ на данните

По пазарни данни от 2011 г. лекарствените продукти с международно непатентно наименование – оланзапин, съставляват 24,64% от пазара на клас N05A антипсихотици по АТС класификацията в страната ни. Основният лекарствен продукт с преобладаващ пазарен дял е ZYPREXA® (Olanzapine), възлизащ на 15,46% от групата N05A, или 62,7% от общия пазар, сегментиран по генерични наименования. В табл. 2 са представени данни за стойността на лечението на БАР-1 със Sycrest® (Asenapine) и основния пазарен лидер в две направления:

- еднаква лекарствена форма;
- най-евтина налична лекарствена форма.

Изчислени са стойността на терапията за един прием, стойност на месечен и годишен терапевтичен курс. Приетата за целите на калкулацията средна дневна доза е 10 mg за ZYPREXA® (Olanzapine) за всички продукти и 2 x 10 mg = 20 mg за Sycrest® (Asenapine), съгласно кратката характеристика на продуктите (КХП),

поради разликите в дозировката за остра фаза, поддържащо и комбинирано лечение.

Данните от табл. 2 показват, че лекарственият продукт Asenapine има най-ниски стойности за поддържаща терапия спрямо алтернативите, като тук би трябвало да се прибавят и ползите от лекарствената форма – сублингвални таблетки, ново международно непатентно наименование и по-голяма опаковка от 60 табл. Добавената стойност е в подобро съгласие на пациента, възможността за бързо повлияване на манично състояние и подобрен профил на безопасност.

На табл. 3 е показан анализ на бюджетното въздействие (АБВ) за петгодишен период на база постоянен темп на увеличение на броя болни със 165 пациенти годишно, при условие само новорегистрираните болни да бъдат лекувани с Asenapine, сравнено с най-евтината алтернатива до момента от табл. 2.

Налице са възможности за значителни спестявания на публични разходи при въвеждане на лекарствения продукт в терапевтичната практика.

Таблица 2

INN	TM, лекарствена форма, количество на активното вещество	Цена на TE	Обем на опаковката	Стойност на еднократната терапия за един болен (BGN)	Стойност на месечна терапия за един болен (BGN)	Стойност на годишна терапия за един болен (BGN)
Olanzapine	ZYPREXA® tabl. 10 mg	213,08	28 табл.	7,61	223,30	2739,60
Olanzapine	ZYPREXA® VELOTAB orodispersible tabl. 20 mg	480,01	28 табл.	17,14	514,20	6170,40
Olanzapine	ZYPREXA® VELOTAB orodispersible tab. 15 mg	363,01	28 табл.	12,96	388,80	4665,60
Asenapine	SYCREST® sublingual tabl. 10 mg	225,54	60 табл.	7,52	225,60	2707,20

Таблица 3

Лечение	БАР, брой пациенти	2013	2014	2015	2016	2017
		165	330	495	660	825
Стойност на терапията (BGN)						
Olanzapine		452 034	904 068	1 356 102	1 808 136	2 260 170
Asenapine		446 688	893 376	1 340 064	1 786 752	2 233 440
Промяна (АБВ)		-5346	-10 692	-16 038	-21 384	-26 730

Изводи

Представеният модел на сравнителна фармакоикономическа оценка на лекарството Asenapine спрямо Olanzapine показва, че:

1. Директните разходи за терапия с Asenapine са по-ниски и стойността е по-малка от предпочитаната обичайно използвана терапия в практиката до момента, като фармакоикономи-

ческата оценка показва, че този лекарствен продукт би намалил допълнително общите разходи за лечение на заболяването.

2. Лекарственият продукт Asenapine може да реализира бюджетни икономии и публични здравни разходи, дори ако се прилага само на новодиагностицирани болни, както и да доведе до спестяване от терапия при поява на рецидив на заболяването.

3. Стойността на допълнителните здравни, икономически и социални ползи при въвеждането на лекарствения продукт Aseparine в практиката надвишава тази на разходите за терапия.

Библиография

- Насева, Е., М. Стойчева, Д. Щерева и Т. Кундуржиев. Показатели за оценка на общественото здраве. – *Соц. мед.*, **21**, 2013, № 1, 14-16.
- НЦ ОЗ А. Здравеопазване, С., МЗ, 2012.
- Aseparine, Кратка характеристика на продукта, Лундбек България, 2012.
- American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition. Text Revision (DSM-IV-TR™). Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.
- Bauer, M. et P. A. Pfennig. Epidemiology of bipolar disorders. – *Epilepsia*, **46**, 2005, Suppl. 4, 8-13.
- Brieger, P., S. Rottig et A. Marneros. Quality of life in unipolar depressive and bipolar affective patients. – *Psychiatr. Prax.*, **31**, 2004, № 6, 304-309.
- Centorrino, F. et al. Health and economic burden of metabolic comorbidity among individuals with bipolar disorder. – *J. Clin. Psychopharmacol.*, **29**, 2009, № 6, 595-600.
- Chwieduk, C. M. et L. J. Scott. Asenapine: a review of its use in the management of mania in adults with bipolar I disorder. – *CNS Drugs*, **25**, 2011, № 3, 251-267.
- Colom, F. et al. Clinical factors associated with treatment noncompliance in euthymic bipolar patients. – *J. Clin. Psychol.*, **61**, 2000, № 8, 549-555.
- Colom, F. et al. Identifying and improving non-adherence in bipolar disorder. – *Bipolar Disord.*, **7**, 2005, Suppl. 5, 24-31.
- Culver, J. L., B. A. Arnow et T. A. Ketter. Bipolar disorder: improving diagnosis and optimizing integrated care. – *J. Clin. Psychol.*, **63**, 2007, № 1, 73-92.
- Darlenski, R. B., N. V. Neykov, V. D. Vlahov et N. K. Tsankov. Evidence-based medicine: Facts and controversies. – *Clin. Dermatol.*, **28**, 2010, № 5, 553-557.
- Das, A. K., M. Olfson et M. J. Gameroff. Screening for bipolar disorder in a primary care practice. – *JAMA*, **293**, 2005, № 8, 956-963.
- Das Gupta, R. et J. F. Guest. Annual cost of bipolar disorder to UK society. – *Br. J. Psych.*, **180**, 2002, № 3, 227-233.
- Divac, N. et al. Use or underuse of therapeutic guidelines in psychiatry? – *Psychiatr. Danub.*, **21**, 2009, № 2, 224-229.
- Elgie, R. et P. L. Morselli. Social functioning in bipolar patients: the perception and perspective of patients, relatives and advocacy organizations – a review. – *Bipolar Disord.*, **9**, 2007, № 1-2, 144-157.
- Evans, D. L. Bipolar disorder: diagnostic challenges and treatment considerations. – *J. Clin. Psychol.*, **61**, 2000, Suppl. 13, 26-29.
- Fajutrao, L. et al. A systematic review of the evidence of the burden of bipolar disorder in Europe. – *Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health*, **5**, 2009, 3.
- Fenn, H. H. et al. Medical comorbidity and health-related quality of life in bipolar disorder across the adult age span. – *J. Affect. Disord.*, **86**, 2005, № 1, 47-60.
- Getov, I. N., T. Gocheva-Hristova, H. V. Lebanova et al. Study of obligations defined in agreements between parties involved in clinical trials of medicinal products in Bulgaria. – *Med. Glas. (Zenica)*, **9**, 2012, № 2, 383-387.
- Kindig, D. A. Purchasing population health: aligning financial incentives to improve health outcomes. – *Health Serv. Res.*, **33**, 1998, № 2, 223-242.
- Kleinman, L. et al. Costs of bipolar disorder. – *Pharmacoeconomics*, **21**, 2003, № 9, 601-622.
- Kupfer, D. J. et al. Demographic and clinical characteristics of individuals in a bipolar disorder case registry. – *J. Clin. Psychol.*, **63**, 2002, № 2, 120-125.
- Lai, T., J. Habicht et R. A. Kiivet. Measuring burden of disease in Estonia to support public health policy. – *Eur. J. Public Health*, **19**, 2009, № 5, 541-547.
- Lapostolle, A. et al. Sensitivity analysis in summary measure of population health in France. – *Eur. J. Public Health*, **18**, 2008, № 2, 195-200.
- Laxman, K. E., K. S. Lovibond et M. K. Hassan. Impact of bipolar disorder in employed populations. – *Am. J. Manag. Care*, **14**, 2008, № 11, 757-764.
- Leboyer, M. et D. J. Kupfer. Bipolar disorder: new perspectives in health care and prevention. – *J. Clin. Psychiatry*, **71**, 2010, № 12, 1689-1695.
- Liu-Seifert, H., D. H. Adams et B. J. Kinon. Discontinuation of treatment of schizophrenic patients is driven by poor symptom response: a pooled post-hoc analysis of four atypical antipsychotic drugs. – *BMC Med.*, **3**, 2005, 21-29.
- Lish, J. D. et al. The National Depressive and Manic-depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. – *J. Affect. Disord.*, **31**, 1994, № 4, 281-294.
- Merikangas, K. R. et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. – *Arch. Gen. Psychol.*, **68**, 2011, № 3, 241-251.
- Morselli, P. L. et R. Elgie. GAMIAN-Europe/BEAM survey I – global analysis of a patient questionnaire circulated to 3450 members of 12 European advocacy groups operating in the field of mood disorders. – *Bipolar Disord.*, **5**, 2003, № 4, 265-278.
- Newcomer, J. W. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. – *CNS Drugs*, **19**, 2005, Suppl. 1, 1-93.
- Osby, U. et al. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. – *Arch. Gen. Psychol.*, **58**, 2001, № 9, 844-850.
- Perlick, D. A. et al. Prevalence and correlates of burden among caregivers of patients with bipolar disorder enrolled in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder. – *Bipolar Disord.*, **9**, 2007, № 3, 262-273.
- Pini, S. et al. Prevalence and burden of bipolar disorders in European countries. – *Eur. Neuropsychopharmacol.*, **15**, 2005, № 4, 425-434.
- Sadock, B. J., V. A. Sadock et P. Ruiz. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of the Psychiatry. 9 ed. Vol. 1-2. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
- Shtereva, D. Economic aspects of the activities of the Bulgarian hospitals. – *J. Int. Sci. Publ.: Economy & Business*, **5**, 2011, № 1, 434-442.
- Suppes, T. et al. The Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network. II. Demographics and illness characteristics of the first 261 patients. – *J. Affect. Disord.*, **67**, 2001, № 1-3, 45-59.
- Tasman, A., J. Kay et J. A. Lieberman. Psychiatry. 2 ed. Chichester, John Wiley & Sons, 2003.
- Weiden, P. J., J. A. Mackell et D. D. McDonnell. Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance. – *Schizophr. Res.*, **66**, 2004, № 1, 51-57.
- World Health Organization (WHO). The World Health Report. Geneva, WHO, 2001.
- Zarate, C. A. Antipsychotic drug side effect issues in bipolar manic patients. – *J. Clin. Psychiatry*, **61**, 2000, Suppl. 8, 52-61.