## ОЦЕНКА НА БЮДЖЕТНОТО ВЪЗДЕЙСТВИЕ ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА ДЕПРЕСИВНО РАЗСТРОЙСТВО С ESCITALOPRAM

***М. Манова, Л. Пейкова, М. Димитрова и Г. Петрова***
*Фармацевтичен факултет, Медицински Университет – София*

**Резюме.** Депресията е състояние, което изисква продължително лечение и има сериозен икономически ефект. Според данни на СЗО до 2020 г. тя ще представлява второто най-значимо заболяване след исхемичната болест на сърцето. Цел на настоящата работа е да се определи бюджетното въздействие на лекарствените продукти с INN Escitalopram при лечение на депресия. Проведено е търсене на публикации за ефикасността, безопасността и стойностната ефективност на Escitalopram, като са систематизирани резултатите от интернет базите Scopus, PubMed, Google Scholar. Установява се, че основните предимства на Escitalopram са в много добрата поносимост, премахването на състоянието на тревожност и превъзходството спрямо другите инхибитори на обратното поемане на серотонин и норадреналин при лечението на пациенти с голямо депресивно разстройство. Разходите за лечение на депресията с генеричен Escitalopram са сред най-ниските спрямо останалите INN и употребата му ще доведе до спестяване на средства от здравните фондове.

***Ключови думи:*** *Escitalopram, депресивни състояния, икономическа оценка, бюджетно въздействие*

***M. Manova, L. Peykova, M. Dimitrova and G. Petrova.*** *A BUDGET-IMPACT OF ESCITALOPRAUN DEPRESSION TREATMENT*

**Summary.** Depression is a chronic condition that requires continuous treatment and posses significant economic impact. According to the WHO in 2020 it will be the second most important disease after coronary heart disease. The aim of the study is to determine the budget impact of medicinal products containing INN escitalopram in the treatment of depression. A systematic literature search and a pharmacoeconomic analysis of escitalopram were performed in Scopus, PubMed, Google Scholar databases. Cost of illness and budget impact analyses were also performed to evaluate the impact of escitalopram on the health care budget for mild and severe depression. Results show that the main advantages of escitalopram are in very good tolerability, the elimination of the anxiety is in superiority compared to other SSRI and SNRI in the treatment of patients with major depressive disorder. The costs of treating depression with generic medicinal products containing escitalopram are among the lowest and that will result in savings to the health funds.

***Key words:*** *Escitalopram, depressive disorders, economic evaluation, budget impact*

## Въведение

Голямото депресивно разстройство се свързва с увреждане на физическото и социалното функциониране на индивида [1], както и с увеличена заболяемост и смъртност [2]. Депресията е състояние, което изисква продължително лечение [3] и има сериозен икономически ефект, както и сериозна тежест [4 ,5]. В САЩ през 2000 г. общите разходи (преки и непреки) за депресивните състояния се оценяват на около 83 млрд. долара [5].

Световната здравна организация (СЗО) изчислява, че до 2020 г. депресията ще представлява второто най-значимо заболяване след исхемичната болест на сърцето и ще бъде водеща причина за заболяванията при жените [6]. Рискът от развитие на депресивни състояния е 7-12% за мъжете и 20-25% за жените [7]. Около 121 млн. души по целия свят страдат от депресия, а всяка година близо 850 хил. души отнемат живота си вследствие на това заболяване.

Депресията има сериозни социални последици и е водеща причина за влошаване възможността на засегнатите да се грижат за себе си (изчислена по YLD – Years Lived with Disability). Тя е на 4-то място в света по глобална тежест за 2000 г. (по DALYs – Disability Adjusted Life Years). Смята се, че до 2020 г. депресията ще достигне 2-ро място по DALYs за всички възрастови групи и при двата пола, като през 2012 г. тя вече е достигнала 2-ро място по причина за DALY в категорията 15-44 год. при мъжете и жените.

Депресията може да се диагностицира и лекува още в доболничната помощ. Антидепресантите от групата на SSRI са средство на избор при лечението [8]. Есциталопрам е най-селективният SSRI [9] и има някои предимства пред останалите [10, 11, 12]. Лекарствената терапия с антидепресанти, комбинирана с психотерапия, е ефективна при 60-80% от страдащите. Въпреки това по-малко от 25%, а в някои страни и под 10%, получават такава терапия. Като основни причини за това могат да се изтъкнат липсата на средства, на обучени специалисти и най-вече социалната стигма, която обществото налага на болните от депресия и други ментални заболявания [13].

Цел на настоящата работа е да се определи бюджетното въздействие на лекарствените продукти с INN Escitalopram при лечение на депресия.

## Материали и методи

Проведено е систематично търсене на публикации за ефикасността, безопасността и стойностната ефективност на Escitalopram. Систематизирани са публикациите в интернет базите Scopus, PubMed, Google Scholar, които са открити чрез комбиниране на ключови думи Escitalopram, ефективност, безопасност, стойностна ефективност. Анализирани са доказателствата за терапевтичната ефективност, нежеланите лекарствени реакции, както и фармакоикономически проучвания. Изчислени са разходите за терапия с всички лекарствени продукти, съдържащи Escitalopram, които са включени в позитивния лекарствен списък на България в препоръчителни дозови режими за лечение на лека и умерена, както и на тежка депресия. Извършена е оценка на бюджетното въздействие, което генеричен Escitalopram би имал при включване в позитивния лекарствен списък за лечение на лека и умерена, както и на тежка депресия.

## Резултати

*Анализ на публикуваните проучвания за ефикасност и безопасност на Escitalopram*

Escitalopram е сравнен с плацебо и с Paroxetine при рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, 12-седмично проучване с 681 пациенти. От тях: на плацебо са (n = 139); есциталопрам, 5 mg/ден, (n = 134) 10 mg/ден (n = 136), 20 mg/ден (n = 133), пароксетин, 20 mg/ден (n = 139) [14], като резултатите показват, че есциталопрам е ефикасен при генерализирано тревожно разстройство. Дозата от 20 mg не е била значително по-добра от 10 mg на ден. Escitalopram 10 mg е по-ефикасен от пароксетин. Нежеланите реакции са редки, най-често замайване. Есциталопрам е сравнен с плацебо и циталопрам при умерено до силно депресирани пациенти в първичната медицинска помощ. Пациентите са рандомизирани да получават гъвкави дози от 10-20 mg/ден есциталопрам (n = 155), 20-40 mg/ден циталопрам (n = 160) или плацебо (n = 154) в продължение на 8 седмици. Основният параметър за ефикасност е промяната от изходното ниво до последната оценка в скалата на Montgomery-Asberg за оценка на депресията. Есциталопрам достига статистически значима терапевтична разлика от 2,9 точки (P = 0.002) в сравнение с плацебо и есци-

талопрам е постоянно и статистически значимо по-ефикасен от плацебо от първата седмица нататък. На осмата седмица, значително по-голям брой пациенти се повлияват от лечението с есциталопрам, отколкото с циталопрам (P = 0.021) или с плацебо (P = 0.009). Есциталопрам се понася добре, като има подобен на плацебо профил на нежелани събития [15].

Голям брой проучвания сравняват есциталопрам с плацебо, със или без активен продукт (напр. циталопрам, дулоксетин или флуоксетин), като резултатите от тях до голяма степен показват по-добра ефикасност на лечението с есциталопрам по отношение на всички измерители на депресията (скала за оценка на депресията на Montgomery-Asberg (MADRS), скала за депресия на Хамилтън (HAM-D) скала, CGI) [11, 16, 17, 18, 19, 20].

Проучванията на Wade и Friis Andersen [21], Llorca и сътр. [22], Lepola и сътр. [23] и Gorman и сътр. [24] показват статистически значимо подобрение в резултата MADRS при лечение с есциталопрам в сравнение с плацебо след първата седмица от лечението. При пациенти, които са се повлияли след две седмици на лечение и са продължили лечението осем седмици, 63% са в ремисия в края на проучването.

Общо пет рандомизирани, двойнослепи проучвания пряко сравняват ефикасността на есциталопрам (10-20 mg) с тази на циталопрам (10-40 mg) при повече от 1700 пациенти. Средните промени в резултата MADRS са значително по-големи при пациентите, приемащи есциталопрам, в сравнение с приемащите циталопрам както при шестседмично лечение [25], така и при осемседмично лечение [23, 26, 27, 28]. Лечението с есциталопрам се свързва с по-ранно облекчаване на симптомите на депресия в сравнение с циталопрам [29].

В проучването на Кенеди и сътр. резултатите показват значителна разлика в лечението по отношение на MADRS, проценти на ремисия и проценти отговорили на лечението в полза на есциталопрам в сравнение с други SSRIs при пациенти с голямо депресивно разтройство [30].

Ефикасността на есциталопрам при пациенти с голямо депресивно разтройство е сравнена с тази на пароксетин в две рандомизирани, двойнослепи проучвания. Есциталопрам предизвика статистически значимо подобрение в резултатите MADRS.

Две рандомизирани, двойнослепи проучвания сравняват ефикасността на есциталопрам с тази на флуоксетин, като есциталопрам е с по-добър ефект по отношение на резултатите по скалата на Хамилтън и има по-голям процент прекъснали лечението при групата на пароксетин [33, 34].

Няколко проучвания разглеждат ефикасността на Escitalopram спрямо SNRI инхибиторите, като в сравнение с Venlafaxin XR, при общо 484-ма, Escitalopram има предимство при пациенти с тежка депресия [35, 36].

Мултицентрово проучване сравнява ефикасността и поносимостта на фиксирана доза есциталопрам 10 mg/ден със Sertralin (50-200 mg/ден), като Escitalopram го превъзхожда по отношение на MADRS резултата, както и по процента повлияни от лечението. Escitalopram е сравняван още и с Bupropion [38] и с Duloxetine [39], като Escitalopram е по-ефикасен по отношение на резултата HAM-D и процента отговорили на лечението.

Въз основа на оценката на 1618 пациенти от различни проучвания [40] най-честите нежелани реакции по време на лечението с есциталопрам са главоболие (~ 18%), гадене (~ 17%), безсъние (9%), умора (8%), диария (8%), проблеми с еякулацията (9%), сънливост (6%), сухота в устата (6%), замаяност (6%), изпотяване (5%) и умора (5%), като те не са дозозависими и са с по-ниска честота при групите пациенти, приемащи есциталопрам, в сравнение с компаратори.

Анализираните проучвания предоставят доказателства за по-високата ефикасност и безопасност на Escitalopram в сравнение с редица други антидепресанти от групата на инхибиторите на норадреналина или серотонина.

*Анализ на публикуваните проучвания за стойностната ефективност на Escitalopram*

Проведено е проучване, което оценява стойностната ефективност на есциталопрам (спрямо всички налични конкуренти) като първи избор на лечение на големи депресивни разстройства в Белгия [41]. Очакваният процент на успешно лечение е 62,3% (95% CI, 60,1-64,5%) за есциталопрам в сравнение с 57,2% (95% CI, 55,0-59,4%) за циталопрам. От гледна точка на очакваните разходи на пациента стойността е 390 евро (95% CI, 372-409) за есциталопрам в сравнение с 411 евро (95% CI, 391-431) за циталопрам. Очакваният процент на успешно лечение с венлафаксин

е 66.6% [95% CI, 64,2-69,0%) и за есциталопрам – 67.0% ;95% CI, 64,7-69,4%), като те са сходни, но са наблюдавани по-високи общи разходи при лечение с венлафаксин поради по-големи индиректни разходи.

Оценена е стойностната ефективност на есциталопрам в сравнение с венлафаксин XR в първичната медицинска помощ в Швеция чрез изграждане на дърво на терапевтичните решения за 6-месечен период при пациенти с голям депресивен епизод [42]. Резултатите за ефективност на модела са в QALY и с вероятност за трайна ремисия след лечението (първите 8 седмици), а също и поддържането им в продължение на 6 месеца. Включените разходи са директните разходи за лечение и непреките разходи, свързани с отпуск по болест. В сравнение с венлафаксин XR есциталопрам е по-евтин и по-ефективен по отношение на QALY (спечелени QALY – 0.00865) и очаквана 6-месечна трайна ремисия (инкрементална полза 0.0374). По-добрият профил на поносимост на есциталопрам допринася за по-висока очаквана QALY и по-ниско използване на ресурсите на здравеопазването по отношение на лечението на нежелани събития. Очаква се спестяване за пациент от € 169.15 за есциталопрам в сравнение с венлафаксин. Разходите, свързани с отпуск по болест, представляват около 85% от общите разходи.

Друго фармакоикономическо проучване, сравняващо есциталопрам с венлафаксин XR, е това на Съливан и сътр. Като се отчитат предимствата на есциталопрам в сравнение с венлафаксин XR, есциталопрам е свързан със спечелено QALY от 0,005 на пациент и със спестяване на разходи от € 502.50 за лечение в продължение на 6 месеца. Публикувани са две проучвания за оценка на стойностната ефективност на есциталопрам в сравнение с циталопрам и венлафаксин от гледна точка на обществото във Великобритания [44, 45], като при есциталопрам има по-високи проценти на успешно лечение и по-ниски разходи и в двата случая. Средната цена на пациент с тежка депресия е с £ 32 по-ниска за есциталопрам спрямо циталопрам от гледна точка на NHS и с £ 50 по-ниска за есциталопрам спрямо циталопрам от обществена гледна точка. По отношение на венлафаксин спестяванията са между £ 53 и £ 62 на пациент.

При проучване, проведено в Холандия [46], е оценена стойностната ефективност на есциталопрам за лечение на депресия

от обществена гледна точка в сравнение с венлафаксин XR. Времевият хоризонт е 26 седмици. Резултатите са измерени в QALY. Есциталопрам се свързва с намаляване на разходите на пациент от € 263 в сравнение с венлафаксин XR и € 1992 в сравнение с циталопрам в продължение на период от 26 седмици, от обществена гледна точка. Есциталопрам се свързва и със спечелени QALY – 0,0062 в сравнение с венлафаксин XR и 0,0166 спрямо циталопрам.

При наскоро публикуван метаанализ на проучвания за стойностната ефективност на есциталопрам [47] е определена ефективността и икономическата ефективност в продължение на една година времеви хоризонт на лечение от първа линия при първичната медицинска помощ за пациенти с умерена до тежка депресия. Използва се метаанализ за определяне на относителната ефикасност на 10 антидепресанта (циталопрам, дулоксетин есциталопрам, флуоксетин, флувоксамин миртазапин, пароксетин, Reboxetine, сертралин и венлафаксин). Прогнозираните нива на ремисия след това са били прилагани в аналитичен модел, с цел да се оценят разходите и качеството на живот с различни лечения на една година. Най-благоприятно лечение по отношение на ремисията е лечението с есциталопрам от 8 до 12 седмици вероятност за ремисия – 0.47. Есциталопрам е както по-ефективен, така и с по-ниски общи разходи, отколкото всички други включени в проучването антидепресанти от обществена гледна точка. Стойността на спечелена QALY с есциталопрам е € 3732, в сравнение с венлафаксин.

Фармакоикономическите проучвания предоставят доказателства за стойностната ефективност на Escitalopram спрямо Venlafaxine и Citalopram.

*Разходи за терапия*

На табл. 1 са представени разрешените за употреба в България лекарствени продукти с INN Escitalopram и дозова форма от 10 mg, които имат определена цена от Министерството на здравеопазването. Тези лекарствени продукти са общо 10. Средната цена на опаковка на ниво производител е 15,93 лв., а средната цена на таблетка от 10 mg е 0,57 лв., на милиграм – 0,06 лв. Разходите за едногодишно лечение варират между 119 и 360 лв. в зависимост от лекарствения продукт.

**Таблица 1.** Цени на разрешените за употреба лекарствени продукти с INN Escitalopram и дозова форма от 10 mg

| | CIP (без ДДС) | Дозировка | Количество за един терапевтичен курс | Цена на терапевтичен курс за 1 месец (без ДДС) | Цена на терапевтичен курс за 6 месеца (без ДДС) | Цена на терапевтичен курс за 12 месеца (без ДДС) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Cipralex | 29,98 | 10 mg/ден | 1 опак. | 29,98 | 179,88 | 359,76 |
| Lenuxin | 19,56 | 10 mg/ден | 1 опак. | 19,56 | 117,36 | 234,72 |
| Escit TEVA | 18,42 | 10 mg/ден | 1 опак. | 18,42 | 110,52 | 221,04 |
| Escitalon | 14,69 | 10 mg/ден | 1 опак. | 14,69 | 88,14 | 176,28 |
| Escitil | 13,69 | 10 mg/ден | 1 опак. | 13,69 | 82,14 | 164,28 |
| Esoprex | 13,63 | 10 mg/ден | 1 опак. | 13,63 | 81,78 | 163,56 |
| Escitasan | 9,94 | 10 mg/ден | 1 опак. | 9,94 | 59,64 | 119,28 |
| Eloryqa | 9,94 | 10 mg/ден | 1 опак. | 9,94 | 59,64 | 119,28 |
| Escipram | 11,54 | 10 mg/ден | 1 опак. | 11,54 | 69,24 | 138,48 |
| Alvocital | 17,88 | 10 mg/ден | 1 опак. | 17,88 | 107,28 | 214,56 |
| Essobel | 9,96 | 10 mg/ден | 1 опак. | 9,96 | 59,76 | 119,52 |

На табл. 2 са представени разходите за лечение на умерена до тежка депресия с доза от 20 mg Escitapolram при цени на 10 mg таблетки. За дозовите форми от 10mg стойността на лечението е изчислена за 2 опаковки, а за дозовите форми от 20 mg за една опаковка. Годишните разходи за лечение варират между 216 и 720 лв.

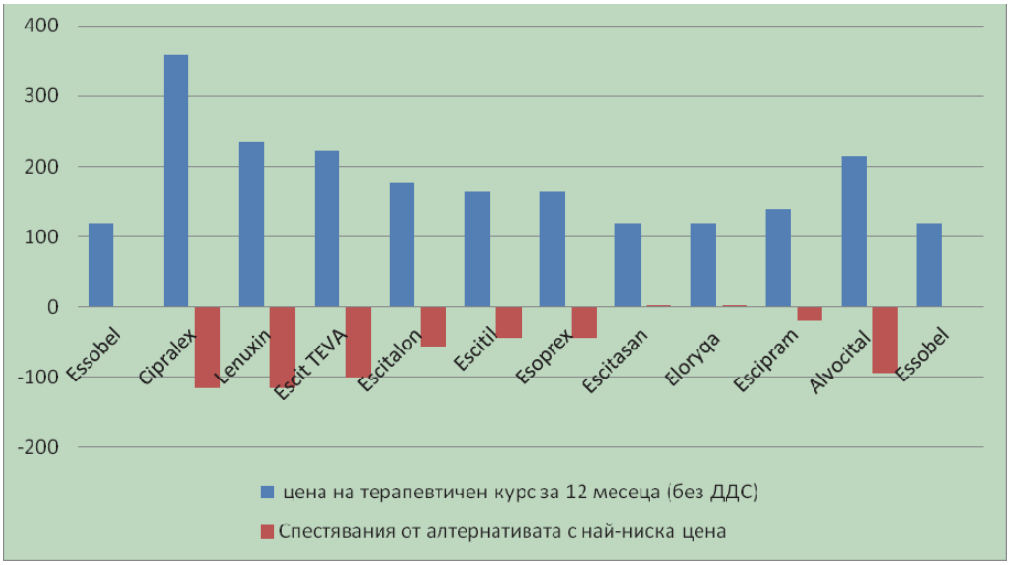
**Таблица 2.** Разходи за лечение на умерена до тежка депресия с 20 mg Escitapolram

| | CIP (без ДДС) | Дозировка | Количество за един терапевтичен курс | Разходи за 1 месец (без ДДС) | Разходи за 6 месеца (без ДДС) | Разходи за 12 месеца (без ДДС) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Cipralex | 29,98 | 20 mg/ден | 2 опак. | 59,96 | 359,76 | 719,52 |
| Lenuxin | 19,56 | 20 mg/ден | 2 опак. | 39,12 | 234,72 | 469,44 |
| Escitalopram | 18,42 | 20 mg/ден | 2 опак. | 36,84 | 221,04 | 442,08 |
| Escitalon | 14,69 | 20 mg/ден | 2 опак. | 29,38 | 176,28 | 352,56 |
| Escitil | 13,69 | 20 mg/ден | 2 опак. | 27,38 | 164,28 | 328,56 |
| Esoprex | 13,63 | 20 mg/ден | 2 опак. | 27,26 | 163,56 | 327,12 |
| Escitasan | 9,94 | 20 mg/ден | 2 опак. | 19,88 | 119,28 | 238,56 |
| Eloryqa | 9,94 | 20 mg/ден | 2 опак. | 19,88 | 119,28 | 238,56 |
| Escipram | 11,54 | 20 mg/ден | 2 опак. | 23,08 | 138,48 | 276,96 |
| Alvocital | 17,88 | 20 mg/ден | 2 опак. | 35,76 | 214,56 | 429,12 |
| Essobel | 18,01 | 20 mg/ден | 1 опак. | 18,01 | 108,06 | 216,12 |

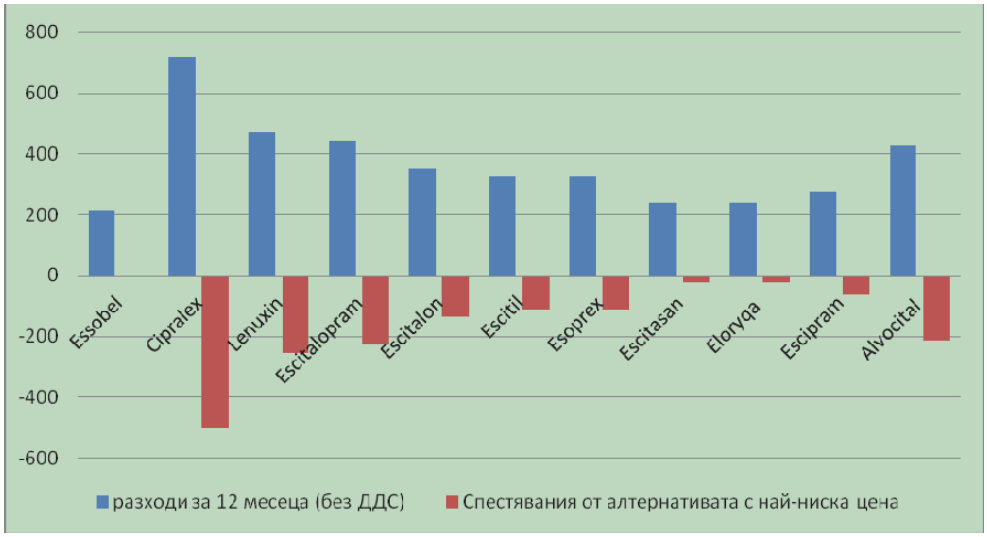
### Оценка на бюджетното въздействие

При лечение на лека депресия с доза 10 mg дневно, годишните разходи с Essobel са най-ниски в сравнение с всички останали продукти с INN Escitalopram. Essobel е алтернативата с най-ниски разходи, следван от Escitan и Eloryqa. Тези алтернативи спестяват разходи на НЗОК и намаляват референтната реимбурсна стойност на дефинираната дневна доза (ДДД) (фиг. 1).

При лечение на умерено тежка депресия с доза 20 mg дневно годишните разходи също са най-ниски с Essobel, тъй като това е единственият лекарствен продукт с дозова концентрация от 20 mg (фиг. 2).




**Фиг. 1.** Бюджетно въздействие при дозов режим от 10 mg дневно




**Фиг. 2.** Бюджетно въздействие при дозов режим от 20 mg дневно

## Заключение

Нашето проучване потвърждава други изследвания, че развитието на генеричен лекарствен пазар води до съществено намаляване на цените на лекарствените продукти [48]. Практиката у нас показва, че по-големият брой генерични алтернативи от едно INN довежда до трайно и систематично намаление на цените, което спестява бюджетни средства.

Световните проучвания също така показват, че разходите за лечение на депресията с генеричен Escitalopram са сред най-ниските спрямо останалите INN и употребата му ще доведе до спестяване на средства от здравните фондове.

**Библиография**


1. W e l l s , K. B. et al. The functioning and well-being of depressed patients: results from the Medical Outcomes Study. – J. Am. Med. Assoc., **262**, 1989, 914-919.
2. M u r r a y , C. J. L., A. D. Lopez. 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.
3. T h a s e , M. E. Long-term nature of depression. – J. Clin. Psychiatry, **60**, 1999, (Suppl. 14), 3-9.
4. C r o o m , K. et G. L. Plosker. Escitalopram: a pharmacoeconomic review of its use in depression. – Pharmacoeconomics, **21**, 2003, № 16, 1185-1209.
5. S u l l i v a n , P. W. et al. A comparison of the direct costs and cost effectiveness of serotonin reuptake inhibitors and associated adverse drug reactions. – CNS Drugs, **18**, 2004, № 13, 911-932.
6. C a n a d i a n Psychiatric Association and the Canadian Network for Mood and Anxiety Treatment (CANMAT). Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. – Can. J. Psychiatry, **46**, 2001, Suppl. 1, 1S-92S.
7. I n s t i t u t e for Clinical Systems Improvement. Health care guideline: major depression in adults in primary care Available from URL: http://www.isci.org
8. B a u e r , M. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders. Part 1. Acute and continuation treatment of major depressive disorder. – World J. Biol. Psychiatry, **3**, 2002, 5-43.
9. O w e n s , M. J., D. L. Knight et C. B. Nemeroff. Secondgeneration SSRIs: Human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine. – Biol. Psychiatry, **50,** 2001, 345-350.
10. G o r m a n , J., A. Korotzer et G. Su. Efficacy comparison of escitalopram and citalopram in the treatment of major depressive disorder: Pooled analysis of placebo-controlled trials. – CNS Spectrums, **7**, 2002, (Suppl. 4), 40-44.
11. L e p o l a , U. M., H. Loft et E. H. Reines. Escitalopram (10 to 20 mg/day) is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. – Int. Clin. Psychopharmacol., **18**, 2003, 211-217.
12. A u q u i e r , P. et al. Comparison of escitalopram and citalopram efficacy: a meta-analysis. – Int. J. Psychiatry Clin. Prac., **7**, 2003, 259-268.
13. W H O initiative on depression in public health, http://www.who.int/mental_health/management/depression/definition/en/. Assessed on 29.08.2012.
14. D a v i d , S. et al. Escitalopram and paroxetine in the treatment of generalised anxiety disorder. – Br. J. Psychiatry, **9**, 2006, 189, 264 -272.
15. L e p o l a , U . M. et al. Escitalopram (10-20 mg/day) is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. – Int. Clin. Psychopharmacol., **18**, 2003, № 4, 211-217.
16. B o s e , A., D. Li et C. Gandhi. Escitalopram in the acute treatment of depressed patients aged 60 years or older. – Am. J. Geriat. Psychiat., **16**, 2008, 14-20.
17. B u r k e , W. J. et al. Fixed-dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients. – J. Clin. Psychiatry, **63**, 2002, 331-336.
18. K a s p e r , S., H. de Swart et F. H. Andersen. Escitalopram in the treatment of depressed elderly patients. – Am. J. Geriat. Psychiat., **13**, 2005, 884-891.

19. N i e r e n b e r g , A. A. et al. Duloxetine versus escitalopram and placebo in the treatment of patients with major depressive disorder: onset of antidepressant action, a non-inferiority study. – Curr. Med. Res. Opin., **23**, 2007, 401-416.
20. R a p a p o r t , M. H., A. Bose et H. Zheng. Escitalopram continuation treatment prevents relapse of depressive episodes. – J. Clin. Psychiat., **65**, 2004, 44-49.
21. W a d e , A. et H. F. Andersen. The onset of effect for escitalopram and its relevance for the clinical management of depression. – Curr. Med. Res. Opin., **22**, 2006, 2101-2110.
22. L l o r c a , P. M. et al. Efficacy of escitalopram in patients with severe depression: a pooled analysis. – Int. J. Clin. Prac., **59**, 2005, 268-275.
23. L e p o l a , U., A. Wade et H. F. Andersen. Do equivalent doses of escitalopram and citalopram have similar efficacy? A pooled analysis of two positive placebo-controlled studies in major depressive disorder. – Int. Clin. Psychopharm., **19**, 2004, 149-155.
24. G o r m a n , J. M., A. Korotzer et G. Su. Efficacy comparison of escitalopram and citalopram in the treatment of major depressive disorder: pooled analysis of placebo-controlled trials. – CNS Spectrums, **7**, 2002, 40-44.
25. Y e v t u s h e n k o , V. Y. et al. Efficacy and tolerability of escitalopram versus citalopram in major depressive disorder: a 6-week, multicenter, prospective, randomized, double-blind, active-controlled study in adult outpatients. – Clin. Ther., **29**, 2007, 2319-2332.
26. B u r k e , W. J. et al. Fixed-dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients. – J. Clin. Psychiat., **63**, 2002, 331-336.
27. C o l o n n a , L., H. F. Andersen et E. H. Reines. A randomized, doubleblind, 24-week study of escitalopram (10 mg/day) versus citalopram (20 mg/day) in primary care patients with major depressive disorder. – Curr. Med. Res. Opin., **21**, 2005, 1659-1668.
28. M o o r e , N., H. Verdoux et B. Fantino. Prospective, multicentre, randomized, double-blind study of the efficacy of escitalopram versus citalopram in outpatient treatment of major depressive disorder. – Int. Clin. Psychopharm., **20**, 2005, 131-137.
29. K a s p e r , S. et al. Onset of action of escitalopram compared with other antidepressants: results of a pooled analysis. – Int. Clin. Psychopharm., **21**, 2006, 105-110.
30. K e n n e d y , S. H., H. F. Andersen et M. E. Thase. Escitalopram in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis. – Curr. Med. Res. Opin., **25**, 2009, 161-175.
31. B o u l e n g e r , J. P. et al. A comparative study of the efficacy of long-term treatment with escitalopram and paroxetine in severely depressed patients. – Curr. Med. Res. Opin., **22**, 2006, 1331-1341.
32. B a l d w i n , D. S. et al. A double-blind, randomized, parallel-group, flexible-dose study to evaluate the tolerability, efficacy and effects of treatment discontinuation with escitalopram and paroxetine in patients with major depressive disorder. – Int. Clin. Psychopharm., **21**, 2006, 159-169.
33. M a o , P. X. et al. Escitalopram in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, fixed-dose, parallel trial in a Chinese population. – Depress. Anxiety, **25**, 2008, № 1, 46-54.
34. K a s p e r , S. et al. Superiority of escitalopram to paroxetine in the treatment of depression. – Eur. Neuropsychopharm., **19**, 2009, 229-237.

35. B i e l s k i , R. J., D. Ventura et C. C. Chang. A double-blind comparison of escitalopram and venlafaxine extended release in the treatment of major depressive disorder. – J. Clin. Psychiatry, **65**, 2004, № 9, 1190-1196.
36. M o n t g o m e r y , S. A., A. K. Huusom et J. Bothmer. A randomised study comparing escitalopram with venlafaxine XR in primary care patients with major depressive disorder. – Neuropsychobiology, **50**, 2004, 57-64.
37. V e n t u r a , D. et al. Escitalopram versus sertraline in the treatment of major depressive disorder: a randomized clinical trial. – Curr. Med. Res. Opin., **23**, 2007, № 2, 245-250.
38. C l a y t o n , A. H. et al. Bupropion extended release compared with escitalopram: effects on sexual functioning and antidepressant efficacy in 2 randomized, double-blind, placebo-controlled studies. – J. Clin. Psychiatry, **67**, 2006, № 5, 736-746 .
39. N i e r e n b e r g , A. A. et al. Duloxetine versus escitalopram and placebo in the treatment of patients with major depressive disorder: onset of antidepressant action, a non-inferiority study. – Curr. Med. Res. Opin., **23**, 2007, № 2, 401-416.
40. B a l d w i n , D. S., E. H. Reines et E. Weiller. Escitalopram therapy for major depression and anxiety disorders. – Ann. Pharmacother., **41**, 2007, 1583-1592.
41. K o e n , M. et al. A cost-effectiveness model of escitalopram, citalopram, and venlafaxine as first-line treatment for major depressive disorder in belgium. – Clin. Ther., **27**, 2005, 111-124.
42. N o r d s t r ö m , G. et al. Cost-Effectiveness evaluation in Sweden of escitalopram compared with venlafaxine extended-release as first-line treatment in major depressive disorder. – Value Health., **15**, 2012, № 2, 231-239.
43. S u l l i v a n , P. W. et al. A comparison of the direct costs and cost effectiveness of serotonin reuptake inhibitors and associated adverse drug reactions. – CNS Drugs, **18**, 2004, 911-932.
44. W a d e , A. G. et al. A probabilistic cost-effectiveness analysis of escitalopram, generic citalopram and venlafaxine as a first-line treatment of major depressive disorder in the UK. – Curr. Med. Res. Opinion, **21**, 2005, № 4, Health & Medical Compl. 631-641.
45. W a d e , A. G. et al. Pharmacoeconomic evaluation of escitalopram versus citalopram in the treatment of severe depression in the United Kingdom. – Clin. Ther., **27**, 2005, № 4, 486-496.
46. N u i j t e n , M. J. et al. Cost-effectiveness of escitalopram in major depressive disorder in the Dutch health care setting. – Clin. Ther., **34**, 2012, № 6, 1364-1378.
47. R a m s b e r g , J., C. Asseburg et M. Henriksson. Effectiveness and cost-effectiveness of antidepressants in primary care: a multiple treatment comparison meta-analysis and cost-effectiveness model. – PLoS One, **7**, 2012, № 8, e42003.
48. M a n o v a , M. et al. Impact of generic competition on market share and prices of cardiovascular medicines on the Bulgarian pharmaceutical market. – J. Public Health, **19**, 2011, № 1, 91-100.

✉ **Адрес за кореспонденция:**
М. Манова
Фармацевтичен факултет
Медицински университет
ул. „Дунав” № 2
1000 София
e-mail: manoela_manova@yahoo.com