

# Социально-экономическое бремя хронической мигрени в России

Колбин А.С.<sup>1,2</sup>, Наприенко М.В.<sup>3</sup>, Артеменко А.Р.<sup>3</sup>, Вилюм И.А.<sup>1,4</sup>, Латышева Н.В.<sup>3</sup>,  
Проскурин М.А.<sup>2</sup>, Балыкина Ю.Е.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург

<sup>2</sup> — федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

<sup>3</sup> — ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

**Резюме.** *Введение.* Результаты и клинических, и эпидемиологических исследований демонстрируют высокий уровень нетрудоспособности, ассоциированный с головной болью, сниженную социально-экономическую активность, низкий уровень качества жизни, большее число коморбидных заболеваний и психических расстройств у пациентов с хронической мигренью (ХМ) по сравнению с теми, кто страдает эпизодической первичной головной болью. *Цели.* Целью настоящего исследования была сравнительная оценка стоимости болезни и клинико-экономических последствий применения различных терапевтических подходов для профилактического лечения ХМ с позиции общества в целом в условиях РФ. *Методы.* Использовали следующие виды фармакоэкономических анализов: анализ стоимости болезни, анализ «влияния на бюджет». Модели на основе данных литературы (Сценарий № 1) и на основе мнения экспертов (Сценарий № 2) были построены параллельно с последующей интерпретацией и обсуждением полученных результатов. Учитывали прямые и непрямые затраты. В качестве критериев эффективности принимали клинические исходы применения рассматриваемых терапевтических опций — изменение частоты использования мигрень-ассоциированной медицинской помощи (МАМП): неотложной медицинской помощи и стационарного лечения. *Результаты.* ХМ — заболевание, отличающееся значительным социально-экономическим бременем: на целевую популяцию в 1 470 840 пациентов при текущем распределении применяемых терапевтических подходов может достигать до 402 569 527 778 руб. при клинико-экономическом моделировании на основе данных литературы и 444 918 119 377 руб. при клинико-экономическом моделировании на основе результатов опроса мнения экспертов. Непрямые затраты являются весомой долей социально-экономической стоимости ХМ и оцениваются от 61 995 589 503 руб. до 88 794 056 961 руб. Применение различных терапевтических подходов в терапии ХМ могут сократить стоимость рассматриваемого заболевания на целевую популяцию. Стоимость ведения одного пациента в год лекарственным препаратом Ботокс® (141 820 руб.) оказалась до 40 % ниже стоимости профилактического лечения пациента с ХМ пероральными лекарственными препаратами (202 894 руб.), до 192 % — ниже стоимости ведения пациентов без профилактического лечения (414 305 руб.). Применение лекарственного препарата Ботокс характеризуется значительно меньшими непрямими затратами в сравнении с иными терапевтическими подходами в ведении пациентов с ХМ.

**Ключевые слова:** мигрень; хроническая мигрень; профилактика мигрени; пероральные препараты для профилактики мигрени; использование ресурсов здравоохранения; Ботокс; исследования стоимости болезни; экономическое влияние болезни; анализ влияния на бюджет

## Для цитирования:

Колбин А.С., Наприенко М.В., Артеменко А.Р., Вилюм И.А., Латышева Н.В., Проскурин М.А., Балыкина Ю.Е. Социально-экономическое бремя хронической мигрени в России // *Качественная клиническая практика*. — 2018. — №3. — С.26—44. DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10049.

## Socio-economic burden of chronic migraine in Russia

Kolbin A.S.<sup>1,2</sup>, Naprienko M.V.<sup>3</sup>, Artemenko A.R.<sup>3</sup>, Vilyum I.A.<sup>1</sup>, Latysheva N.V.<sup>3</sup>,  
Proskurin M.A.<sup>2</sup>, Balykina Yu.Ye.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Saint-Petersburg

<sup>2</sup> — Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Saint-Petersburg State University», Saint-Petersburg

<sup>3</sup> — FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University), Moscow

**Abstract. Introduction.** Results of both clinical and epidemiological studies demonstrate a high frequency of work incapacity associated with headache, reduced socio-economic activity, low quality of life, greater number of comorbid diseases and mental disorders in patients with chronic migraine (CM) compared to those who suffer from episodic primary headache. **Objectives.** The objective of the study was comparative assessment of the disease cost and clinical and economic consequences of using various therapeutic approaches for preventive treatment of CM from the societal perspective in the Russian Federation. **Methods.** The following types of pharmacoeconomic analyses were used: disease cost analysis, budget effect analysis. Models based on literature data (Scenario No. 1) and based on expert opinion (Scenario No. 2) were constructed in parallel with subsequent interpretation and discussion of the results obtained. Direct and indirect costs were considered. Efficacy criteria were clinical outcomes of the use of therapeutic options in question — change in the frequency of use of migraine-associated aid; change in the frequency of use of emergency medical care; change in the frequency of inpatient treatment. **Results.** CM is a disease associated with a significant socio-economic burden: the cost of managing a target population of 1 470 840 patients with current distribution of therapeutic approaches can reach up to 402 569 527 778 RUB with clinical and economic modeling based on literature data, and 444 918 119 377 RUB with clinical and economic modeling based on expert opinion surveys. Indirect costs constitute a significant proportion of the socio-economic cost of CM, estimated at 61 995 589 503 RUB to 88 794 056 961 RUB. The use of various therapeutic approaches for treating CM can reduce the cost of the disease for the target population. The cost of managing one patient with Botox® per year (141 820 RUB) was up to 40 % lower than the cost of preventive treatment of a patient with CM with oral medications (202 894 RUB), up to 192 % lower than the cost of managing patients without preventive treatment (414 305 RUB). The use of Botox is associated with significantly smaller indirect costs in comparison with the use of other therapeutic approaches in managing patients with CM.

**Keywords:** migraine; chronic migraine; migraine preventive treatments; oral drugs for migraine preventive treatments; healthcare resources utilization; Botox; cost-of-illness studies; economic impact of disease; budget impact analysis

#### For citations:

Kolbin AS, Naprienko MV, Artemenko AR, Vilyum IA, Latysheva NV, Proskurin MA, Balykina YuYe. Socio-economic burden of chronic migraine in Russia. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2018;3:26—44. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10049.

### Актуальность

Результаты и клинических, и эпидемиологических исследований демонстрируют высокий уровень нетрудоспособности, ассоциированный с головной болью (ГБ), сниженную социально-экономическую активность, низкий уровень качества жизни, большее число коморбидных заболеваний и психических расстройств у пациентов с хронической мигренью (ХМ) по сравнению с теми, кто страдает эпизодической первичной головной болью [1—11]. В связи с этим уделяется весомое внимание оценке социально-экономического бремени ХМ. Было подсчитано, что суммарная ежегодная «стоимость» ГБ среди взрослого населения в странах Евросоюза составляет 173 млрд евро [12], из которых ежегодная «стоимость» мигрени — 111 млрд евро. В России распространённость хронической головной боли — 10,5 % населения [13, 14]. Средняя стоимость лечения ХМ колеблется, по данным разных авторов, от 3 600 до 5 460 руб. в год, в основном учитывали прямые затраты [13, 15—17].

Профилактическое лечение ХМ — основная возможность управления заболеванием с целью сокращения частоты, продолжительности и степени выраженности атак [18—20]. В настоящее время одним из общепризнанных методов является фармакотерапия. Используют такие группы лекарственных препаратов (ЛП), как бета-блокаторы, антагонисты кальция, ан-

тиконвульсанты, антидепрессанты, объединённые понятием «пероральные лекарственные препараты для профилактического лечения мигрени» (ППМ). Кроме того, расширяют использование препарата Ботокс [21—24]. Предшествующие исследования экономического бремени ХМ включали оценку затрат на ЛП для профилактического лечения, сравнения между отдельными странами, подчеркивая важность и необходимость использования ППМ [1, 3, 4, 7, 8, 16, 17, 25—28].

### Цель

Выполнить сравнительную оценку стоимости болезни и клинико-экономических последствий применения различных терапевтических подходов для профилактического лечения ХМ с позиции общества в целом в условиях РФ.

### Методология

При методологии клинико-экономического анализа использованы отраслевые стандарты «Клинико-экономические исследования», применяемые в РФ, российские и международные рекомендации [29—33]. Виды используемых фармакоэкономических анализов: анализ стоимости болезни, анализ «влияния на бюджет». Основным видом анализа выбран метод оценки социально-экономического бремени.

Для построения методологической схемы проведения настоящего исследования дополнительно были найдены и использованы 13 публикаций, описывающие методологические особенности при изучении данной проблемы [34—46]. В целях оценки соответствия разработанной модели оказания медицинской помощи больным с ХМ были привлечены ведущие национальные эксперты в области изучения, диагностики и лечения головных болей в РФ (эксперты).

**Модели.** Модели на основе данных литературы (*Сценарий № 1*) и на основе мнения экспертов (*Сценарий № 2*) были построены параллельно с последующей интерпретацией и обсуждением полученных результатов. Выбранный период оценки составил 12 мес., с позиции долгосрочной перспективы — 3 года (с годовой ставкой дисконтирования при оценке затрат в 3,5 %). Изучаемая популяция включала пациентов с диагностированной ХМ, согласно критериям Международной классификации головных болей, издание 3 (МКГБ-3 бета, 2013 г.) [47]. Экономическая позиция исследования, определяющая затраты и источники информации, заявлена с позиции общества. Подход к оценке затрат определён как восходящий, когда оценивали затраты на одного пациента с последующей экстраполяцией на всю популяцию.

**Затраты. Прямые затраты.** Перечень прямых затрат (ПЗ): стоимость применяемых ЛП для профилактической терапии ХМ (для препарата Ботокс учитывали затраты на введение); стоимость применения ЛП для купирования острых приступов мигрени (приступы) с учётом частоты развития в соответствии с группой пациентов; стоимость оказания ММП (госпитализация в стационар вследствие развития трудно-купируемого приступа или мигренозного статуса; вызов неотложной скорой помощи в связи с приступом); амбулаторные посещения врача-невролога; стоимость дополнительных лабораторных и инструментальных методов исследования. Затраты на лечение были оценены на основании данных «ФАРМ-ИНДЕКС — Российский Фармацевтический Портал» [48], Государственного реестра предельных отпускных цен [49], на основании Постановления Правительства РФ от 19.12.2016 N 1403 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2017 год и на плановый период 2018 и 2019 годов» (ПГГ) [50], Генерального тарифного соглашения на 2017 г. (ГТС) [51] и других источников [52, 53]. **Косвенные затраты.** Перечень косвенных (непрямых) затрат: затраты фонда социального страхования на выплату пособия по временной нетрудоспособности; определение недополученной выгоды в виде недополученного валового регионального продукта (ВРП); недополученный доход пациента в связи с временной нетрудоспособностью.

**Анализ «влияния на бюджет».** Выполнен анализ «влияния на бюджет» с годичной и трёхлетней перспективой.

**Критерии эффективности для клиничко-экономического анализа.** В качестве критериев эффективности принимали клинические исходы применения рассматриваемых терапевтических опций — изменение частоты использования ММП, оцениваемой по результатам эпидемиологического исследования [58]: неотложной медицинской помощи и стационарного лечения. Эпидемиологическое исследование проводилось в Соединенных Штатах и представляло собой ретроспективный анализ базы данных, содержащей информацию об обращаемости пациентов с ХМ за медицинской помощью и сведения о назначенных и выписанных лекарственных препаратах (ретроспективный анализ базы данных). Возможность использования данного исследования в моделировании была подтверждена экспертами.

**Характеристика пациентов.** Базовые характеристики пациентов и основные параметры модели сформированы на основе данных литературы и мнения экспертов. Модели пациентов сформированы на основе эпидемиологических данных проведённых исследований с учётом особенностей ведения пациентов с ХМ в РФ [13, 14, 17, 28, 59, 60], дополнительно в расчёты включены результаты опроса экспертов. Для всех моделей пациентов дополнительно подразумевали необходимость стационарного лечения и обращение за неотложной медицинской помощью. Затраты оценены в соответствии со средними нормативами финансовых затрат ПГГ [50], стоимость оказания неотложной медицинской помощи — 1 819,50 руб., стационарного лечения — 69 276,80 руб. Согласно данным литературы (Сценарий № 1), после оказания неотложной медицинской помощи пациент проходил амбулаторное лечение, стоимость в соответствии со средним тарифом за законченный случай лечения у невролога в условиях поликлиники составила 11 934,06 руб., длительность — 13,2 дня [51]; после госпитализации требовалось наблюдение участкового врача-невролога стоимостью 2 551,83 руб. со средним количеством посещений — 2,7 в течение недели [51]. Необходимость долечивания в амбулаторных условиях экспертами не отмечено (Сценарий № 2).

#### Модель пациента № 1 — пациенты с ХМ без профилактического лечения (ПЛ)

Показатели наблюдения пациентов разными специалистами, частота применения и виды дополнительных методов исследования, в соответствии с данными литературы, приведены в табл. 1 с указанием стоимости оказания медицинской помощи [60—62].

Допускали, что пациенты без ПЛ получают медикаментозную терапию для купирования приступов [13, 28, 58, 61, 62]. В табл. 2 суммированы показатели для моделирования затрат на ЛП группы пациентов с ХМ без ПЛ.

Таблица 1

Проводимые консультации и обследования на основе данных литературы и мнения экспертов

Консультации врачей специалистов и дополнительные обследования	Частота применения, %	Кратность в год	Стоимость, руб.
Терапевт	49,3— <b>100</b>	4	403,90
Невролог	60,1— <b>100</b>	4 — 7	403,90
Остеопат	3,4	4	1200,00
Цефалголог	<b>100</b>	<b>4</b>	<b>1200</b>
Физиотерапевт	3,0— <b>100</b>	4	820,00
Кардиолог	0,4— <b>100</b>	4	403,90
Отоларинголог	<b>100</b>	<b>1</b>	<b>403,90</b>
Офтальмолог	<b>100</b>	<b>1</b>	<b>403,90</b>
Эндокринолог	<b>100</b>	<b>1</b>	<b>403,90</b>
Стоматолог	<b>100</b>	<b>1</b>	<b>291,80</b>
Ортопед	<b>100</b>	<b>1</b>	<b>403,90</b>
Мануальный терапевт	<b>100</b>	<b>1</b>	<b>1200,00</b>
Инфекционист-иммунолог	<b>100</b>	<b>1</b>	<b>403,90</b>
Гастроэнтеролог	<b>100</b>	<b>1</b>	<b>403,90</b>
ЭЭГ	12,8— <b>100</b>	1	1500,00
КТ головного мозга	6,8— <b>100</b>	1	5778,50
МРТ головного мозга	16,1— <b>100</b>	1	9125,00
Рентгенография шейного отдела позвоночника	20,4	1	323,70
УЗИ сосудов мозга и шеи	17,9	1	677,80
<b>МР-ангиография головного мозга</b>	<b>100</b>	<b>1</b>	<b>9125,00</b>
<b>МР-флебография головного мозга</b>	<b>100</b>	<b>1</b>	<b>9125,00</b>
<b>Психотерапия</b>	<b>100</b>	<b>1</b>	<b>4850</b>
<b>Курс комбинированной фармакотерапии ноотропными и вазоактивными средствами</b>	<b>100</b>	<b>2</b>	<b>10276,80</b>

Примечания: Мнение экспертов выделено жирным курсивом; ЭЭГ — электроэнцефалография; КТ — компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография; УЗИ — ультразвуковое исследование; МР — магнитно-резонансное исследование.

Таблица 2

Медикаментозная терапия пациентов на основе данных литературы и мнения экспертов

Группа лекарств	ЛП для моделирован.	Средняя сут. доза, мг	Стоим. руб/мг	Кол-во дней за 1 мес.
Триптаны	Суматриптан (Имигран)	100	2,11	10— <b>20</b>
	Элетриптан (релпакс)	80	5,17	10— <b>20</b>
Бензодиазепины	Бромдигидрохлорфенил-бензодиазепин (Феназепам)	1	2,24	3
НПВС	Ацетилсалициловая кислота (аспирин)	<b>1000—3000</b>	0,05	3— <b>20</b>
	Ибупрофен (нурофен)	1200	0,05	3— <b>20</b>
	Диклофенак (вольтарен)	<b>125—200</b>	0,26	3— <b>15</b>
	Лорноксикам (ксефокам)	<b>14—16</b>	2,13	3— <b>15</b>
Анальгетики	Парацетамол (эффералган)	<b>2000—4000</b>	0,02	3— <b>10</b>
<b>Противорвотные</b>	<b>Метоклопрамид (церукал)</b>	<b>20</b>	<b>5</b>	<b>5</b>
	<b>Домперидон</b>	<b>60</b>	<b>10</b>	<b>10</b>

Примечания: Мнение экспертов выделено жирным курсивом; ЛП — лекарственные препараты; НПВС — нестероидные противовоспалительные средства.



Таблица 3

Проводимые консультации врачами-неврологами в рамках наблюдения за пациентами, получающими Ботокс, на основе данных литературы и мнения экспертов

Консультации врачей-специалистов и затраты на введение препарата Ботокс	Частота применения, %	Кратность в год (литературные данные)	Кратность в год (мнение экспертов)	Стоимость, руб. [50, 51]
Невролог	100	4	<b>3</b>	403,90
Обращение по поводу заболевания при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях медицинскими организациями (их структурными подразделениями) — затраты на введение препарата Ботокс в условиях манипуляционного кабинета в асептических условиях	100	4	<b>4</b>	1 171,60

Примечание: Мнение экспертов выделено жирным курсивом.

Таблица 4

Стоимость курса терапии препаратом Ботокс

МНН	Торговые наименования	Форма выпуска	Цена/упаковка (руб.) [43]	Стоимость за 1 ЕД, руб.	Средняя доза на 1 введение, ЕД*	Стоимость одного курса терапии, руб.
Ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс	Ботокс	лиоф. д/ин. 100 ЕД фл. №1 в/м	13 626,50	136,27	175	23 847,25

Примечания: МНН — международное непатентованное название; \* — значение средней дозировки на одно введение препарата Ботокс не имеет различий, согласно данным литературы и оценки экспертов.

Таблица 5

Медикаментозная терапия пациентов, получающих Ботокс, на основе данных литературы и мнения экспертов

Группа ЛП [28, 58, 61, 62]	ЛП, используемый для моделирования	Средняя суточная доза, мг [28, 58, 61, 62]	Форма выпуска	Стоимость упаковки [42]	Стоимость, руб./мг	Количество дней приема в месяц [58]
Триптаны	Суматриптан (имигран)	100	табл. п/обол. 50 мг №2	211,00	2,11	7,76
Триптаны	Элетриптан (релпакс)	<b>40—80</b>	табл. п/обол. 40 мг №2	413,79	5,17	7,76
Бензодиазепины	Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (феназепам)	<b>0—1</b>	табл., 1 мг, № 50	112,22	2,24	7,76
НПВС	Ацетилсалициловая кислота (аспирин)	<b>1000—3000</b>	табл. шип. 500 мг №12	315,00	0,05	7,76
НПВС	Ибупрофен (нурофен)	1200	капс., 400 мг, № 20	375,47	0,05	7,76
НПВС	Диклофенак (вольтарен)	<b>125—200</b>	табл. п/обол. 50 мг №20	256,00	0,26	7,76
НПВС	Лорноксикам (ксефокам)	<b>14—16</b>	табл. п/обол. 8 мг №10	170,00	2,13	7,76
Анальгетики	Парацетамол (эффералган)	<b>2000—4000</b>	капс. 500 мг №16	142,00	0,02	7,76
<b>Противорвотные</b>	<b>Метоклопрамид (церукал)</b>	<b>20</b>			<b>0,23</b>	
<b>Домперидон</b>	<b>60</b>			<b>4,35</b>		

Примечания: Мнение экспертов выделено жирным курсивом; ЛП — лекарственные препараты; НПВС — нестероидные противовоспалительные средства.

Неотложная медицинская помощь по зарубежным данным литературы, согласно ретроспективному анализу базы данных, требовалась в 14,1 % случаев за период 6 мес. [58]. По отечественным данным литературы в среднем 51,2 % пациентов обращаются за медицинской помощью в течение 12 мес. [13], что и было положено в основу моделирования для Сценария № 1. Согласно мнению экспертов, неотложная медицинская помощь требовалась в среднем 7 раз за 12 мес. в 100 % случаев (Сценарий № 2). Количество дней нетрудоспособности в связи с необходимостью оказания неотложной медицинской помощи для Сценария № 1 составило 14,2 дня, для Сценария № 2 — 7 дней. По данным об обращаемости за медицинской помощью стационарное лечение требовалось в среднем в 51,2 % случаев за 12 мес. [17] для моделирования Сценария № 1. Согласно мнению экспертов, стационарное лечение требовалось в 100 % случаев за 12 мес. не более 2 раз (Сценарий № 2). Длительность в 18,2 дня сформирована как среднее по клинико-статистической группе неврологического профиля [51] для Сценария № 1 и 15 дней для Сценария № 2. Количество дней нетрудоспособности в связи с госпитализацией и последующим лечением составило 20,9 дня для Сценария № 1 и 15 дней для Сценария № 2.

#### **Модель пациента № 2 на ПЛ ХМ — пациенты, получающие Ботокс**

Показатели наблюдения пациентов врачом-неврологом приведены в табл. 3 с указанием стоимости медицинских услуг, сопровождающих введение препарата Ботокс. Допускалось, что количество введений в год не изменялось, возможные различия в количестве курсов за год учитывались в рамках анализа чувствительности.

Расчёт стоимости одного курса терапии препаратом Ботокс представлен в табл. 4.

Допускали, что пациенты наряду с ПЛ получают медикаментозную терапию для купирования приступов в случае их развития (терапия по требованию) [28, 58, 61, 62]. В табл. 5 суммированы показатели для моделирования затрат на ЛП группы пациентов, получающих Ботокс, основанные на данных литературы и на оценке мнения экспертов.

Учитывая изменение потребности в амбулаторной медицинской помощи при применении различных видов ПЛ у больных с ХМ [58] (для препарата Ботокс, это уменьшение на 31,9 % от начального уровня), потребность в неотложной медицинской помощи оценена в 34,86 % за год, что и было положено в основу моделирования для Сценария № 1. Согласно мнению экспертов, неотложная медицинская помощь требовалась в 100 % случаев за 12 мес. в среднем 1 раз (Сценарий № 2). Количество дней нетрудоспособности в связи с необходимостью оказания неотложной медицинской помощи для Сценария № 1 составило 14,2 дня. Используя данные об изменении

обращаемости за стационарной медицинской помощью при использовании различных видов ПЛ (для препарата Ботокс это уменьшение на 52,2 % от исходного уровня), потребность в стационарном лечении для Сценария № 1 была оценена в 25,47 % за год. Согласно мнению экспертов, стационарное лечение для пациентов с ХМ, получающих ПЛ препаратом Ботокс, не требовалось за 12 мес. наблюдения (Сценарий № 2). Количество дней нетрудоспособности в связи со стационарным лечением и последующим наблюдением для Сценария № 1 составило 20,9 дня. По оценке экспертов, среднее количество дней нетрудоспособности, связанной с ХМ и относящейся к вызовам неотложной медицинской помощи, для пациентов рассматриваемой группы составляет в среднем 3 дня за 12 мес. наблюдения.

#### **Модель пациента № 3 на ПЛ ХМ — пациенты, получающие ППМ**

Показатели наблюдения пациентов врачом-неврологом приведены в табл. 6 с указанием стоимости оказания медицинской помощи [60—62].

Перечень ЛП, используемых для ПЛ пациентов с ХМ, сформирован на основе ретроспективного анализа базы данных [58]. Ввиду отсутствия данных о процентном распределении приёма указанных ЛП в целевой популяции, стоимость терапии в месяц и в год была рассчитана как средняя стоимость терапии ППМ для модели, основанной на данных литературы. В табл. 7 отражены значения для моделирования затрат на ЛП группы пациентов, получающих ППМ.

Допускали, что пациенты наряду с ПЛ получают медикаментозную терапию для купирования приступов в случае их развития (терапия по требованию) [28, 58, 60—62]. Количество дней приёма ЛП сформирован на основе данных об изменении потребности в амбулаторной медицинской помощи при применении различных видов ПЛ у больных с ХМ [58], для ППМ — это увеличение на 19 % от начального уровня (за начальный уровень были взяты показатели для пациентов без ПЛ — 11,4 дня в месяц). В табл. 8 суммированы показатели для моделирования затрат на ЛП группы пациентов, получающих ППМ.

Учитывая изменения потребности в амбулаторной медицинской помощи при применении различных видов ПЛ у больных с ХМ [58] (для ППМ это увеличение на 19 % от начального уровня), потребность в неотложной медицинской помощи оценена в 60,93 % в год, что и было положено в основу моделирования для Сценария № 1. Согласно мнению экспертов, неотложная медицинская помощь требовалась в среднем 3 раза за 12 мес. в 100 % случаев (Сценарий № 2). Количество дней нетрудоспособности в связи с необходимостью оказания неотложной медицинской помощи для Сценария № 1 составило 14,2 дня, для Сценария № 2 — 3 дня. Используя данные об измене-

Таблица 6

Проводимые консультации врачом-неврологом в рамках наблюдения за пациентами, получающими ППМ

Консультации врачей специалистов и дополнительные обследования	Частота применения, % (данные литературы)	Кратность в год (данные литературы)	Частота применения, % (мнение экспертов)	Кратность в год (мнение экспертов)	Стоимость, руб. [51]
Невролог	60,1	4	100	6	403,90

Таблица 7

Расчёт стоимости профилактического лечения ХМ пероральными лекарственными препаратами на основе данных литературы и мнения экспертов

Группа лекарств [58]	ЛП, используемый для моделирования	Средняя суточная доза, мг [28, 58, 60–62]	Форма выпуска	Стоимость упаковки [48, 49]	Стоимость, руб./мг
Антиконвульсанты	Топирамат (топамакс)	100	капс. 50 мг №60	1 996,67	0,67
	Вальпроевая кислота (депакин энтерик)	1500	табл. п/обол. 300 мг №100	961,33	0,03
	Карбамазепин (финлепсин)	<b>0—600</b>	табл. 200 мг №50	231,89	0,02
	Габапентин (тебантин)	<b>1400—1 800</b>	капс. 300 мг №100	1 420,27	0,05
Антидепрессанты	Амитриптилин (амитриптилин никомед)	<b>75—100</b>	табл. п/обол. 10 мг №50	25,00	0,05
	Флуоксетин (прозак)	20	капс. 20 мг №14	489,61	1,75
	Циталопрам (ципрамил)	20	табл. 20 мг №28	1 792,16	3,2
	Сертралин (золофт)	50	табл. п/обол. 50 мг №14	455,67	0,65
	<b>Дулоксетин (симбалта)</b>	<b>60</b>		<b>2,03</b>	
Гипотензивные препараты	Метопролол	<b>150—200</b>	табл. 100 мг №30	423,06	0,14
	Пропранолол	160	табл. 10 мг №112	41,47	0,04
	Атенолол	100	табл. 50 мг №30	57,00	0,04
	Бисопролол	10	табл. п/обол. 10 мг №30	259,79	0,87
	Лизиноприл	10	табл. 10 мг №28	149,97	0,54
	Кандесартан	16	табл. 8 мг №30	302,87	1,26
	Нифедипин	30	табл. п/обол. 30 мг №30	181,24	0,2
	Верапамил	<b>360—400</b>	табл. п/обол. пролонг. 240 мг №30	391,27	0,05
<b>ЛП разных групп</b>	<b>Рибофлавин (рибофлавин)</b>	<b>400</b>	амп. 1% 1 мл №10	1 030,00	<b>1,03</b>
	<b>Коэнзим Q-10 Форте</b>	<b>300</b>	капс. 500 мг №30	300,00	<b>0,02</b>
	<b>Ацетилсалициловая кислота (ТромбоАСС)</b>	<b>300</b>	табл. п/обол. 100 мг №28	84,00	<b>0,03</b>

Примечания: Мнение экспертов выделено жирным курсивом; ЛП — лекарственные препараты; НПВС — нестероидные противовоспалительные средства.

нии обращаемости за стационарной медицинской помощью при использования различных видов ПЛ для ППМ, это увеличение на 46 % от исходного уровня, потребность в стационарном лечении для Сценария № 1 была оценена в 74,75 % за год. Согласно мнению экспертов, стационарное лечение требовалось в 100 % случаев за 12 мес. наблюдения в среднем 1 раз за 12 мес. наблюдения (Сценарий № 2). Количество дней нетрудоспособности в связи со стационарным лечением и последующим наблюдением для Сценария № 1 составило 20,9 дня, для Сценария № 2 — 7 дней.

**Порядок расчётов не прямых затрат для сегментированных групп целевой популяции. Выплата пособий по временной нетрудоспособности [63]**

Поскольку источником информации о ценах на ЛП для терапии ХМ и о части затрат на оказание медицинской помощи послужили данные по Санкт-Петербургу, то и размеры среднемесячной заработной платы, необходимые для расчётов выплат по временной нетрудоспособности, учитывали также по указанному региону: от 43 685 до 48 591 руб. Таким образом, пациенты в группах сравнения при наличии у них временной нетрудоспособности получали пособие из расчёта 1 419,19 руб. в день. Стоимость недополученного ВРП на одного пациента рассчитывается в зависимости от длительности периода нетрудоспособности. Стоимость ВРП на 2014 г. по Санкт-Петербургу на душу населения составила 513 782,00 руб. [64]. Вклад

одного рабочего дня в ВРП на душу населения составил 2 080,09 руб., с учётом дисконтирования в 3,5 % в год к 2017 году — 2 306,23 руб. Недополученный доход пациента рассчитывался в связи с развитием патологического состояния в зависимости от его вида и длительности нетрудоспособности.

**Анализ «влияния на бюджет» (АВБ) и динамики стоимости болезни при применении различных терапевтических подходов.** Согласно опубликованным *Ayzenberg I, et al.* [13] эпидемиологическим данным, 10,5 % населения страны в возрасте 18—65 лет страдают хроническими ежедневными ГБ, при этом ХМ — 75 % из них. По сведениям Федеральной службы государственной статистики [65], население РФ на 2017 г., составляло 146,8 млн человек, из них в возрасте от 20 до 64 — 93,7 млн человек. Было рассчитано, что число пациентов с ХМ составляет от 6 394 957 до 7 378 796 человек от общей популяции, что и было положено в основу настоящего анализа стоимости болезни и влияния на бюджет. Расчёт численности целевых групп проводился на основе эпидемиологических данных, полученных из различных источников [13, 15—17, 28, 66—70] и мнения экспертов. Учитывая данные по результатам исследования *Глембоцкой Г.Т. и Козуба О.В.* [71], только 23 % больных ХМ попадают в поле зрения врачей-специалистов. Соответственно, смоделированные затраты в настоящем исследовании включают

Таблица 8

**Медикаментозная терапия пациентов, получающих ППМ, на основе данных литературы и мнения экспертов**

Группа ЛП [28, 60—62]	ЛП, используемый для моделирования	Средняя суточная доза, мг [28, 60—62]	Форма выпуска	Стоимость упаковки [48, 49]	Стоимость, руб./мг	Количество дней приёма в месяц
Триптаны	Суматриптан (имигран)	100	табл. п/обол. 50 мг №2	211,00	2,11	13,57
Триптаны	Элетриптан (релпакс)	40 — 80	табл. п/обол. 40 мг №2	413,79	5,17	13,57
Бензодиазепины	Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (феназепам)	0 — 1	табл., 1 мг, № 50	112,22	2,24	13,57
НПВС	Ацетилсалициловая кислота (аспирин)	1000 — 3000	табл. шип. 500 мг №12	315,00	0,05	13,57
НПВС	Ибупрофен (нурофен)	1200	капс., 400 мг, № 20	375,47	0,05	13,57
НПВС	Диклофенак (вольтарен)	125 — 200	табл. п/обол. 50 мг №20	256,00	0,26	13,57
НПВС	Лорноксикам (ксефокам)	14 — 16	табл. п/обол. 8 мг №10	170,00	2,13	13,57
Анальгетики	Парацетамол (эффералган)	2000 — 4000	капс. 500 мг №16	142,00	0,02	13,57
<b>Противорвотные</b>	<b>Метоклопрамид (церукал)</b>	<b>20</b>				<b>0,23</b>
	<b>Домперидон</b>	<b>60</b>				<b>4,35</b>

Примечания: Мнение экспертов выделено жирным курсивом; ЛП — лекарственные препараты; НПВС — нестероидные противовоспалительные средства.



только тех пациентов, которые наблюдаются у различного рода специалистов по поводу ХМ. Оценить затраты на остальные 77 % больных такого рода не представляется возможным в виду отсутствия в данных для моделирования затрат. Таким образом, целевая популяция для расчёта была принята в размере 1 470 840 пациентов и представляла собой минимальное предполагаемое число пациентов. Моделирование динамики стоимости болезни при применении различных терапевтических подходов выполнялось в соответствии с утверждёнными рекомендациями по проведению анализа «влияния на бюджет» [57]. Учитывая данные эпидемиологических исследова-

ний [13, 15—17, 28, 66—71] и результаты опроса мнения экспертов, была рассчитана частота применения трёх основных подходов в ведении пациентов с ХМ. Рассчитывали разницу в затратах на ведение целевой популяции пациентов в текущей практике и при изменении частоты применения рассматриваемых терапевтических опций ХМ. Временной горизонт моделирования составил 3 года. Текущая и ожидаемая (при расширении использования препарата Ботокс) практика лечения целевой популяции пациентов с учётом условий применения и стратегий сравнения для проведения АВБ приведены в табл. 9.

Затраты на ведение целевой популяции пациентов

Таблица 9

Текущая и ожидаемая практика лечения целевой популяции пациентов с учётом условий применения и стратегий сравнения для проведения АВБ

Стратегия	Частота применения в популяции			
	Текущая практика	1-й год АВБ	2-й год АВБ	3-й год АВБ
Пациенты без ПЛ	0,50	0,45	0,40	0,30
Пациенты, получающие Ботокс	0,10	0,20	0,30	0,40
Пациенты, получающие ППМ	0,40	0,35	0,30	0,30

Примечания: ПЛ — профилактическое лечение; ППМ — пероральные лекарственные препараты для профилактического лечения мигрени.

Таблица 10

Затраты на лечение целевой популяции пациентов на основе данных литературы и мнения экспертов

№	Стратегия	Средневзвешенные затраты на 1 пациента в год, руб.	Число пациентов	Затраты на текущий вариант лекарственной терапии, руб.
1	Пациенты без ПЛ	269 489,91 <b>414 305,62</b>	735 420	198 188 269 013,17 <b>304 688 639 060,40</b>
2	Пациенты, получающие Ботокс	239 529,84 <b>141 820,82</b>	147 084	35 231 006 268,41 <b>20 859 573 756,31</b>
3	Пациенты, получающие ППМ	287 506,21 <b>202 894,11</b>	588 336	169 150 252 496,89 <b>119 369 906 560,42</b>
Итого:			1 470 840	402 569 527 778,47 <b>444 918 119 377,12</b>

Примечания: Мнение экспертов выделено жирным курсивом; ПЛ — профилактическое лечение; ППМ — пероральные лекарственные препараты для профилактического лечения мигрени.

Таблица 11

Непрямые затраты на целевую популяцию пациентов в текущей практике на основе данных литературы и мнения экспертов

№	Стратегия	Непрямые средневзвешенные затраты на 1 пациента в год, руб.	Число пациентов	Затраты при текущем варианте терапии, руб.
1	Пациенты без ПЛ	38 389,32 <b>90 812,92</b>	735 420	28 232 271 938, <b>70 66 785 637 626,40</b>
2	Пациенты, получающие Ботокс	21 907,34 <b>3 095,72</b>	147 084	3 222 219 160,14 <b>455 331 147,91</b>
3	Пациенты, получающие ППМ	51 910,98 <b>36 633,98</b>	588 336	30 541 098 404,83 <b>21 553 088 187,58</b>
Итого:			1 470 840	61 995 589 503,67 <b>88 794 056 961,88</b>

Примечания: Мнение экспертов выделено жирным курсивом; ПЛ — профилактическое лечение; ППМ — пероральные лекарственные препараты для профилактического лечения мигрени.

в текущей практике приведены в табл. 10. Влияние на бюджет было оценено как для модели, построенной как на данных литературы, так и на основе результатов опроса мнения экспертов.

Принимая во внимание значимость не прямых затрат, отдельно проводились расчёты для отражения тенденции изменения не прямых затрат при изменении текущей практики ведения больных с ХМ. Уровень не прямых затрат в текущей практике представлен в табл. 11.

**Анализ чувствительности.** Был проведён многосторонний анализ чувствительности, чтобы проверить устойчивость полученных результатов основного сценария к изменениям в таких ключевых параметрах, как клинические исходы терапии и затраты. Это было сделано, изменяя параметры по одному от минус до плюс 25 % их ценностей и полученного результата АВБ.

### Результаты

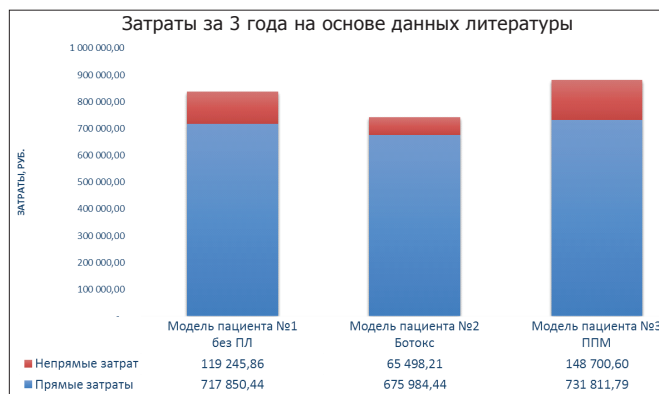
#### Сценарий № 1 — модель, построенная на основе данных литературы

В результате, при рассмотрении суммарных затрат для различных терапевтических подходов к ПЛ ХМ на конец первого года наблюдения, наибольшие затраты наблюдали в группе пациентов с ХМ, получающих ППМ — 287 506 руб. Несколько ниже (на 6,3 %) были затраты в группе пациентов с ХМ, не получающих должного ПЛ — 269 489 руб. Затраты в группе пациентов с ХМ, получающих ПЛ препаратом Ботокс, были наименьшими и составили 239 529 руб. в расчёте на 1 пациента (что на 16,7 % ниже суммарных расходов в группе без ПЛ). Наименьшие не прямые затраты были также в группе получающих Ботокс пациентов — 21 907 руб. В группе пациентов без ПЛ не прямые затраты составили 38 389 руб. в расчёте на одного пациента за 12 мес. и были в 1,7 раза выше, чем в группе получавших Ботокс пациентов.

На рис. 1 представлены полученные результаты за 3 года.

Как видно из представленных на рис. 1 данных, суммарные затраты в группе пациентов, получающих Ботокс, с учётом дисконтирования были равны 741 482 руб. на одного пациента. Расходы для пациентов из группы без ПЛ были на 12,9 % выше и составили 837 096 руб. Для пациентов из группы ППМ расходы были схожи — 880 512 руб.

В качестве клинических исходов применения рассматриваемых подходов принимали частоту использования МАМП за 12 мес. Наилучшие показатели были при терапевтическом подходе с использованием препарата Ботокс: частота стационарного лечения составила 25,5 % против 51,2 % в случае отсутствия ПЛ и 74,8 % для группы ППМ; частота использования скорой медицинской помощи для группы Ботокс была равна 34,9 %, в то время как в случае



**Рис. 1.** Суммарные затраты на лечение стратегиями сравнения в расчёте на 1 пациента в соответствии с горизонтом моделирования 3 года.

*Примечания:* ПЛ — профилактическое лечение; ППМ — пероральные лекарственные препараты для профилактического лечения мигрени.

отсутствия ПЛ составляла 51,2 и 60,9 % при терапии ППМ. Использование препарата Ботокс для ПЛ ХМ приводит к значимому снижению потребности в использовании МАМП, и как следствие, уменьшению затрат данной категории. Использование МАМП неразрывно связано с не прямыми затратами, определяя количество дней нетрудоспособности и связанными с ними затратами.

Применение препарата Ботокс в ПЛ ХМ приводит к снижению всех видов затрат, связанных с ведением пациента данной патологии: полностью отсутствуют затраты на дополнительные лабораторные и инструментальные методы исследования; в более чем 1,4 раза наблюдается уменьшение затрат на ЛП для купирования приступов; снижены более чем на 46 % затраты на неотложную медицинскую помощь и на 200 % меньше затраты на стационарное лечение. Кроме того, не прямые затраты, связанные с течением ХМ, значимо ниже при использовании препарата Ботокс — в 1,7 раз в сравнении с отсутствием лечения и в 2,3 раза в сравнении с ППМ.

**Анализ чувствительности.** Вероятностный анализ чувствительности выполняли путём многократного одновременного изменения таких показателей, как клинические исходы, а также стоимость терапии. При одновременном многократном изменении указанных параметров стратегия применения препарата Ботокс оставалась наиболее клинически эффективной, при этом и менее затратной стратегией при сравнении с другими подходами. Наибольшая чувствительность результатов наблюдалась к стоимости терапии препаратом Ботокс. Результаты анализа чувствительности подтверждают выводы, полученные в основном сценарии.

**Анализ «влияния на бюджет».** Были рассчитаны суммарные затраты бюджета здравоохранения РФ при применении различных терапевтических подходов к ПЛ пациентов с ХМ в расчёте на 1 год. В расчёт

входили прямые затраты, связанные с применением стратегий сравнения, а также не прямые затраты. При расчёте учитывали клинические исходы применения каждой из стратегий. Разница в суммарных прямых затратах определялась как экономия при применении той или иной стратегии. Так же было рассчитано число пациентов, на которых можно было потратить сэкономленные средства. В табл. 12 представлены результаты сравнения суммарных затрат при применении рассматриваемых стратегий лечения. Были рассчитаны затраты при лечении 1 000 пациентов разными стратегиями и рассмотрено три случая: 100, 60 или 30 % пациентов получают рассматриваемую стратегию.

Как видно из табл. 12, лечение всех (100 %) пациентов с ХМ препаратом Ботокс вместо стратегии без ПЛ, обуславливает экономию в 29 960 074 руб. Таким образом, при сравнении стратегий ведения пациентов с ХМ подход ПЛ с препаратом Ботокс является более предпочтительной стратегией, так как использование данной стратегии у 100 % пациентов позволяет сохранить значительные средства бюджета — до 47 976 373 руб. При этом сэкономленные средства позволяют пролечить данной стратегией дополнительно до 200 пациентов.

#### **Анализ динамики стоимости болезни при применении различных терапевтических подходов на основе АВБ**

Результаты расчёта разницы в затратах на лечение целевой популяции пациентов в текущей практике и при изменении соотношения рассматриваемых терапевтических опций в 1-й, 2-й и 3-й годы АВБ (данные литературы) представлены в табл. 13.

Затраты на текущий вариант лекарственной терапии в расчёте на численность целевой популяции в 1 470 840 пациентов составили 402 569 527 778 руб. Анализ динамики стоимости болезни при применении различных терапевтических подходов с учётом изменения частоты назначения (увеличение частоты назначения препарата Ботокс) показал, что на первый год АВБ затраты снизятся на 1,4 % до уровня 396 837 925 583 руб., а к третьему году разница составит 3,9 % при затратах на ожидаемый вариант лекарственной терапии в 386 699 675 854 руб. (рис. 2).

При рассмотрении динамики изменений не прямых затрат наблюдалась схожая тенденция — затраты сокращались при расширении использования терапевтического подхода с использованием препарата Ботокс в ПЛ ХМ. За 3 года наблюдали снижение не прямых затрат на 14,9 %. Разница в не прямых затратах на лечение целевой популяции пациентов в текущей практике и при изменении соотношения рассматриваемых терапевтических опций в 1-й, 2-й и 3-й годы АВБ (данные литературы) представлена в табл. 14.

Графическое представление динамики не прямых затрат на целевую популяцию в течение трёх лет представлено на рис. 3.

Таким образом, при расширении использования препарата Ботокс в ПЛ ХМ с 10 до 40 % в целевой популяции суммарные затраты снизятся на 3,9 % в течение трёх лет, при этом не прямые затраты сократятся на 14,9 %. Анализ тенденции изменений суммарных и не прямых затрат демонстрирует следующее: четырёхкратное увеличение применения терапевтической опции с применением препарата Ботокс может приводить к снижению как суммарных, так и не прямых затрат, что позволяет отнести ПЛ ХМ препаратом Ботокс к экономически приемлемым медицинским технологиям.

#### **Анализ чувствительности изменений стоимости болезни при применении различных терапевтических подходов**

Итоговая разница общих затрат на лекарственную терапию была всегда положительная в первые два года АВБ и в основном положительная (-55 %) на 3-й год АВБ, т. е. наблюдалась экономия затрат в случае применения препарата Ботокс. Аналогичные результаты были показаны и при рассмотрении изменения стоимости сравниваемых ЛП: разница итоговых затрат была в всегда положительной. Результаты анализа чувствительности подтверждают выводы, полученные в Сценарии № 1.

#### **Сценарий № 2, по данным опроса экспертов.**

Входные параметры модели были получены по результатам опроса мнения ведущих национальных экспертов в области изучения, диагностики и лечения головных болей в РФ, целью которого была адаптация разработанной клинко-экономической модели, по зарубежным данным литературы [58], к условиям привычной клинической практики ведения пациентов с ХМ в России.

При рассмотрении суммарных затрат для различных терапевтических подходов к ПЛ ХМ на конец первого года наблюдения наибольшие затраты наблюдались в группе пациентов без ПЛ — 414 305 руб. Затраты в группе пациентов, принимающих ППМ, были в 2 раза ниже и составили 202 894 руб. в расчёте на 1 пациента. Наименьшими затратами обладала стратегия терапии препаратом Ботокс — 141 820 руб. на одного пациента в год, что в 2,9 раза ниже затрат при отсутствии ПЛ и в 1,4 раза ниже затрат в группе лечения ППМ. Следует отметить, что наименьшие не прямые затраты были в группе получающих Ботокс пациентов — 3 095 руб. В группе пациентов без ПЛ не прямые затраты были выше в 29 раз затрат на группу, получающую Ботокс, и составили 90 812 руб. в расчёте на одного пациента за 12 мес.

На рис. 4 представлены полученные результаты для 3 лет.

Таблица 12

Сравнение суммарных затрат при ПЛ пациентов с ХМ (горизонт моделирования 1 год)

Сумма затрат при применении для:	100 % пациентов получают терапию	60 % пациентов получают терапию	30 % пациентов получают терапию
	Суммарные затраты в руб.		
Модель пациента №1 без ПЛ	269 489 909,19	161 693 945,51	80 846 972,76
Модель пациента №2 Ботокс	239 529 835,12	143 717 901,07	71 858 950,54
Модель пациента №3 ППМ	287 506 208,18	172 503 724,91	86 251 862,45
Экономия в Модели пациента №2 в сравнении с:			
Модель пациента №1 без ПЛ	29 960 074,07	17 976 044,44	8 988 022,22
Модель пациента №3 ППМ	47 976 373,06	28 785 823,84	14 392 911,92
Число дополнительно пролеченных пациентов в Модели №2 в сравнении с:			
Модель пациента №1 без ПЛ	125	75	37
Модель пациента №3 ППМ	200	120	60

Примечания: ПЛ — профилактическое лечение; ППМ — пероральные лекарственные препараты для профилактического лечения мигрени.

Таблица 13

Разница в затратах на лечение целевой популяции пациентов (данные литературы)

Период	Затраты на текущий вариант лекарственной терапии, руб.	Затраты на ожидаемый вариант лекарственной терапии, руб.	Разница затрат на терапию, руб.
1-й год АВБ	402 569 527 778	396 837 925 583	5 731 602 195
2-й год АВБ	402 569 527 778	391 106 323 388	11 463 204 390
3-й год АВБ	402 569 527 778	386 699 675 854	15 869 851 924

Примечание: АВБ — анализ «влияния на бюджет».

Таблица 14

Разница в непрямах затратах на лечение целевой популяции пациентов (данные литературы)

Период	Затраты на текущий вариант лекарственной терапии, руб.	Затраты на ожидаемый вариант лекарственной терапии, руб.	Разница затрат на лекарственную терапию, руб.
1-й год АВБ	61 995 589 504	58 576 944 169	3 418 645 334
2-й год АВБ	61 995 589 504	55 158 298 835	6 837 290 669
3-й год АВБ	61 995 589 504	52 734 063 607	9 261 525 896

Примечание: АВБ — анализ «влияния на бюджет».



Рис. 2. Тенденция изменения суммарных затрат



Рис. 3. Тенденция изменения непрямыи затрат в относительных показателях



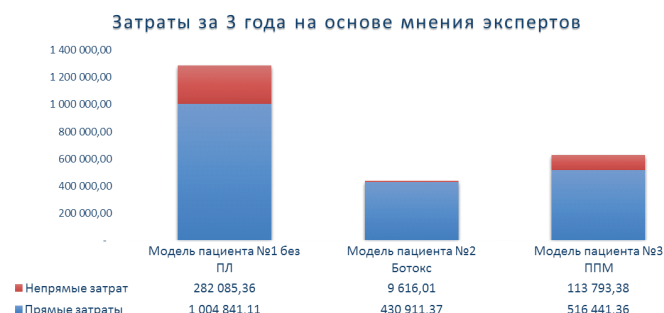


Рис. 4. Суммарные затраты на лечение стратегиями сравнения в расчёте на 1 пациента в соответствии с горизонтом моделирования 3 года

Как видно из представленных на рис. 4 данных, при рассмотрении горизонта моделирования в 3 года суммарные дисконтированные затраты были наименьшими в группе получающих Ботокс пациентов и равнялись 440 527 руб. на одного пациента. Для пациентов из группы ППМ расходы были на 43 % выше расходов группы Ботокс и составляли 630 234 руб. Расходы в размере 1 286 926 руб. для пациентов в группе без ПЛ были в 2,9 раз выше расходов группы Ботокс. Результаты данного анализа демонстрируют, что ПЛ ХМ препаратом Ботокс приводит к значимому снижению суммарных затрат — на 40 % в сравнении с использованием ППМ и почти на 300 % в сравнении с отсутствием ПЛ. Экономия средств была обусловлена сокращением прямых затрат (например, полностью отсутствуют затраты на дополнительные лабораторные и инструментальные методы исследования вследствие наличия «сигналов опасности» при ГБ или иных показаниях). Не менее чем в 2 раза уменьшены затраты на ЛП, применяемые для купирования приступов, а также отсутствуют затраты на стационарное лечение пациентов, получающих Ботокс. Дополнительное влияние оказывает величина не прямых затрат: при использовании препарата Ботокс не прямые затраты были ниже на 118 % в сравнении с ППМ и на 293 % в сравнении с пациентами без ПЛ. Демонстрируемые клинические исходы применения препарата Ботокс включают снижение потребности в приёме ЛП для купирования приступов и уменьшение обращений за МАМП. Как следствие, наблюдается значимое снижение дней временной нетрудоспособности, что лежит в основе наблюдаемых экономических последствий применения данного терапевтического подхода несмотря на значительную стоимость самого ЛП Ботокс (67 % в общей структуре суммарных затрат). Таким образом, можно сделать вывод о предпочтительности подхода в терапии ХМ препаратом Ботокс вследствие снижения стоимости болезни для общества в целом.

**Анализ чувствительности.** При одновременном многократном изменении таких параметров, как по-

казатели клинических исходов и стоимость терапии, стратегия применения препарата Ботокс оставалась наименее затратной стратегией при сравнении с подходами ППМ или без ПЛ.

**Анализ «влияния на бюджет».** В табл. 15 представлены результаты сравнения суммарных затрат при отсутствии ПЛ, применении препарата Ботокс или ППМ. Были рассчитаны затраты при лечении 1 000 пациентов разными стратегиями и рассмотрено три случая: 100, 60 или 30 % пациентов получают рассматриваемый препарат.

Как видно из данных в табл. 15, подход с терапией препаратом Ботокс является предпочтительной стратегией с точки зрения влияния на бюджет: при сравнении со стратегией отсутствия ПЛ использование терапии препаратом Ботокс у 100 % пациентов позволяет сэкономить значительный объём денежных средств из бюджета — до 272 484 798 руб., при этом сэкономленные средства позволяют пролечить данной стратегией дополнительно до 1 921 пациентов; при сравнении со стратегией терапии ППМ — до 61 073 284 руб., а на сэкономленные средства пролечить дополнительно до 430 пациентов.

#### Анализ динамики стоимости болезни при применении различных терапевтических подходов

Разница в затратах на лечение целевой популяции пациентов в текущей практике и при изменении соотношения рассматриваемых терапевтических опций в 1-й, 2-й и 3-й годы АВБ (мнение экспертов) представлена в табл. 16.

Затраты на текущий вариант лекарственной терапии в расчёте на численность целевой популяции в 1 470 840 пациентов составили 444 918 119 377 руб. Анализ динамики стоимости болезни при применении различных терапевтических подходов с учётом изменения частоты назначения (увеличение частоты назначения препарата Ботокс) показал, что разница затрат на лекарственную терапию на 1-й год АВБ составит 5,5 % в пользу применения препарата Ботокс, а к третьему году разница в затратах возрастет до 20 %, и затраты на ожидаемый вариант лекарственной терапии будут равны 355 778 908 382 руб. (рис. 5).

При изменении не прямых затрат наблюдалась сходная тенденция — затраты сокращались при расширении использования препарата Ботокс в ПЛ ХМ. За 3 года не прямые затраты снизились на 34,6 %, что опережает снижение суммарных затрат. Разница в не прямых затратах на лечение целевой популяции пациентов в текущей практике и при изменении соотношения рассматриваемых терапевтических опций в 1-й, 2-й и 3-й годы АВБ (данные литературы) представлена в табл. 17.

Графическое представление изменения не прямых затрат на целевую популяцию в течение трёх лет представлено на рис. 6.

Таблица 15

Сравнение суммарных затрат при ПЛ пациентов с ХМ (горизонт моделирования 1 год)

Сумма затрат при применении для:	100 % пациентов получают терапию	60 % пациентов получают терапию	30 % пациентов получают терапию
	Суммарные затраты в руб.		
Модель пациента №1 без ПЛ	414 305 620	248 583 372	124 291 686
Модель пациента №2 Ботокс	141 820 822	85 092 493	42 546 246
Модель пациента №3 ППМ	202 894 106	121 736 463	60 868 231
Экономия в Модели пациента №2 в сравнении с:			
Модель пациента №1 без ПЛ	272 484 798	163 490 879	81 745 439
Модель пациента №3 ППМ	61 073 284	36 643 970	18 321 985
Число дополнительно пролеченных пациентов в Модели №2 в сравнении с:			
Модель пациента №1 без ПЛ	1 921	1 152	576
Модель пациента №3 ППМ	430	258	129

Примечания: ПЛ — профилактическое лечение; ППМ — пероральные лекарственные препараты для профилактического лечения мигрени.

Таблица 16

Разница в затратах на лечение целевой популяции пациентов (мнение экспертов)

Период	Затраты на текущий вариант лекарственной терапии, руб.	Затраты на ожидаемый вариант лекарственной терапии, руб.	Разница затрат на лекарственную терапию, руб.
1-й год АВБ	444 918 119 377	420 387 590 907	24 530 528 470
2-й год АВБ	444 918 119 377	395 857 062 438	49 061 056 940
3-й год АВБ	444 918 119 377	355 778 908 382	89 139 210 995

Примечание: АВБ — анализ «влияния на бюджет».

Таблица 17

Разница в затратах на лечение целевой популяции пациентов (мнение экспертов)

Период	Непрямые затраты на текущий вариант лекарственной терапии, руб.	Затраты на ожидаемый вариант лекарственной терапии, руб.	Разница затрат на лекарственную терапию, руб.
1-й год АВБ	88 794 056 961	79 876 688 323	8 917 368 638
2-й год АВБ	88 794 056 961	70 959 319 685	17 834 737 276
3-й год АВБ	88 794 056 961	58 057 523 308	30 736 533 653

Примечание: АВБ — анализ «влияния на бюджет».

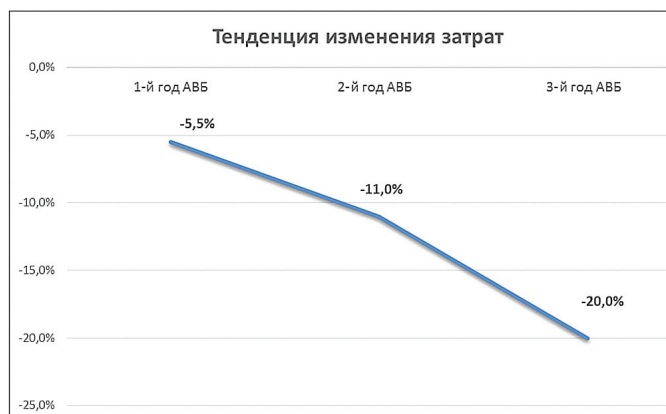


Рис. 5. Тенденция изменения суммарных затрат

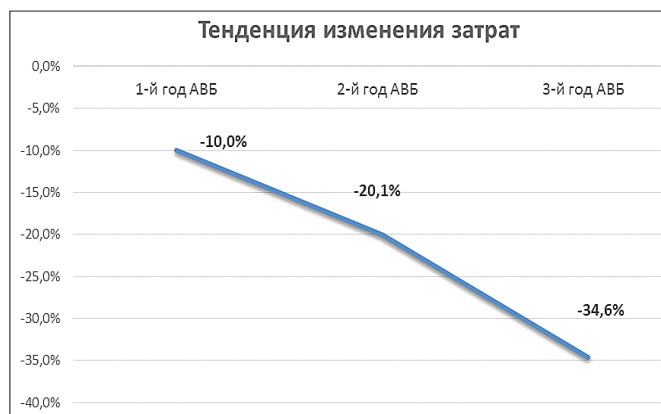


Рис. 6. Тенденция изменения непрямых затрат в относительных показателях

Таким образом, расширение использования препарата Ботокс в ПЛ ХМ с 10 до 40 % в целевой популяции приведёт к 20 % снижению суммарных затрат за три года, при этом не прямые затраты сократятся на 34,6 %. Анализ тенденции изменений суммарных и не прямых затрат демонстрирует следующее, четырёхкратное увеличение применения препарата Ботокс способствует значимому уменьшению суммарных затрат, что позволяет отнести ПЛ ХМ препаратом Ботокс к экономически целесообразным и предпочтительным медицинским технологиям.

### **Анализ чувствительности изменений стоимости болезни при применении различных терапевтических подходов**

Итоговая разница общих затрат на лекарственную терапию была всегда положительной для каждого года АВБ, т. е. во всех случаях наблюдалась экономия затрат в случае применения препарата Ботокс. Аналогичные результаты были показаны и при рассмотрении изменения стоимости сравниваемых ЛП, а также при одновременном многократном изменении стоимости и частоты назначений сравниваемых подходов. Модель устойчива как к одностороннему изменению частоты или стоимости сравниваемых ЛП, так и к одновременному изменению стоимости и частоты назначаемых стратегий. Результаты анализа чувствительности подтверждают выводы, полученные в Сценарии № 2.

### **Обсуждение**

Проведена сравнительная оценка стоимости болезни и клинико-экономических последствий применения различных терапевтических подходов в терапии ХМ. Несмотря на достаточное количество проведённых анализов, определяющих различия в стоимости ведения пациентов с эпизодической мигренью и ХМ для системы здравоохранения или общества в целом, до сих пор не было проведено исследований, позволяющих оценить экономический потенциал применения различных стратегий ПЛ и сравнения стоимости болезни при использовании данных стратегий с учётом их влияния на течение заболевания.

Клинико-экономическое моделирование сочетало в себе 2 этапа: фармакоэкономическое моделирование на основе данных литературы (Сценарий № 1) — крупных эпидемиологических исследований [13, 58] и моделирование с использованием данных, полученных в результате опроса мнения экспертов (Сценарий № 2). Целью объединения двух этапов была адаптация разработанной экономической модели по зарубежным данным литературы к условиям клинической практики ведения пациентов с ХМ в России, базирующаяся на мнении экспертов.

По результатам моделирования на основе данных литературы (Сценарий № 1), наибольшие затраты на-

блюдались в группе пациентов на ППМ, затраты в группе пациентов без ПЛ были на 6,3 % ниже. Наименьшие затраты отмечались для группы пациентов с ХМ, получающих Ботокс — на 16,7 % ниже суммарных расходов в группе без ПЛ и группе ППМ.

Применение препарата Ботокс в ПЛ ХМ отличалось снижением всех видов затрат, связанных с ведением пациента данной патологии: полностью отсутствовали затраты на дополнительные лабораторные и инструментальные методы исследования вследствие наличия «сигналов опасности при ГБ или иных показаниях; более чем в 1,5 раза наблюдали уменьшение затрат на ЛП, применяемые для купирования приступов; затраты на неотложную медицинскую помощь были снижены более чем в 1,5 раза и на стационарное лечение более чем в 2 раза. Непрямые затраты, связанные с течением ХМ, также были значимо ниже при использовании препарата Ботокс в 1,75 раз в сравнении с отсутствием ПЛ и в 2,4 раза в сравнении с ППМ.

В дополнение к экономическим преимуществам лечения ХМ препаратом Ботокс недавние исследования также свидетельствуют о долгосрочном сохранении положительных терапевтических исходов [72, 73]. По меньшей мере до трёх лет наблюдалось постоянное снижение частоты приступов, что сопровождалось улучшением качества жизни пациентов.

Социально-экономическое бремя ХМ на целевую популяцию в 1 470 840 пациентов при текущем распределении применяемых терапевтических подходов оценено в 402 569 527 778 руб. при клинико-экономическом моделировании на основе данных литературы, из них 61 995 589 503 руб. составили не прямые затраты. Четырёхкратное увеличение применения препарата Ботокс приводит к снижению на 3,9 % суммарных затрат на ведение пациентов целевой популяции, обусловленному сокращением не прямых затрат и позволяющему отнести ПЛ ХМ препаратом Ботокс к экономически целесообразным медицинским технологиям.

Для адаптации разработанной клинико-экономической модели к условиям российской реальной клинической практики ведения пациентов с ХМ были включены результаты опроса ведущих национальных экспертов в области изучения, диагностики и лечения головных болей в РФ. По результатам моделирования на основе данных мнения экспертов, применение препарата Ботокс в ПЛ ХМ привело к значимому снижению суммарных затрат: на 40 % в сравнении с использованием ППМ и почти на 192 % в сравнении с отсутствием ПЛ. Существенное изменение затрат обусловлено уменьшением прямых и не прямых затрат, связанных с ведением пациентов с ХМ, и при использовании препарата Ботокс не прямые затраты были ниже на 118 % в сравнении с ППМ и на 293 % в сравнении с пациентами без ПЛ. Клинические исходы применения препарата Ботокс, оцененные с помощью привлечённых экспертов, снижение потребности в приёме ЛП для купирования приступов и уменьшение

обращение за МАМП, и как следствие значимое снижение дней временной нетрудоспособности — были в основе наблюдаемых экономических последствий применения данного терапевтического подхода несмотря на значительную стоимость препарата Ботокс (67 % от суммарных затрат). Таким образом, был сделан вывод о предпочтительности использования препарата Ботокс в терапии ХМ вследствие снижения стоимости заболевания для общества в целом.

Социально-экономическое бремя ХМ на целевую популяцию в 1 470 840 пациентов при текущем распределении применяемых терапевтических подходов оценено в 444 918 119 377 руб. при клинко-экономическом моделировании на основе результатов опроса мнения экспертов, из них 88 794 056 961 руб. составили непрямые затраты.

Анализ динамики стоимости болезни при применении различных терапевтических подходов на основе АВБ продемонстрировал снижение суммарных затрат до 20 % и не прямых затрат до 34,6 % в течение трёх лет вследствие расширения использования препарата Ботокс в ПЛ ХМ с 10 до 40 % в целевой популяции.

Таким образом, применение препарата Ботокс в ПЛ ХМ является экономически целесообразной медицинской технологией при сравнительной оценке социально-экономического бремени ХМ с помощью моделирования на основе данных литературы. По результатам адаптированного клинко-экономического моделирования, посредством включения данных опроса мнения отечественных экспертов указанная тенденция сохраняется — использование препарата Ботокс значительно снижает прямые и не прямые затраты на ведение пациентов с ХМ, что говорит об абсолютной экономической целесообразности и предпочтительности в сравнении с отсутствием ПЛ данных пациентов или с применением ППМ. Указанные экономические показатели наблюдаются для периода наблюдения в 12 мес. и сохраняются на более длительный период в 3 года, позволяя предположить, что Ботокс может быть ресурсосберегающей технологией в краткосрочной и долгосрочной перспективе.

### Выводы и рекомендации

1. ХМ отличается значительным социально-экономическим бременем: на целевую популяцию в 1 470 840 пациентов при текущем распределении применяемых терапевтических подходов бремя может достигать до 402 569 527 778 руб. на основе данных литературы и 444 918 119 377 руб. на основе мнения экспертов.
2. Непрямые затраты являются весомой долей социально-экономической стоимости ХМ и оцениваются от 61 995 589 503 до 88 794 056 961 руб.
3. Соответствующая терапия ХМ может сократить стоимость рассматриваемого заболевания на целевую популяцию.

4. Использование препарата Ботокс может являться экономически целесообразной и предпочтительной медицинской технологией в профилактике ХМ.
5. Применение данной стратегии сопровождается клиническими исходами, позволяющими снизить использование ЛП для купирования приступов и снизить обращаемость за МАМП.
6. Стоимость ведения одного пациента в год препаратом Ботокс составила 141 820 руб. и оказалась до 40 % ниже стоимости ППМ (202 894 руб.).
7. Стоимость ведения одного пациента в год препаратом Ботокс в размере 141 820 руб. оказалась почти на 192 % ниже стоимости ведения пациентов без ПЛ (414 305 руб.).
8. Применение препарата Ботокс характеризовалось значительно меньшими непрямыми затратами в сравнении с использованием иных терапевтических подходов в ведении пациентов с ХМ.
9. Расширение применения в текущей клинической практике препарата Ботокс способствует значимому уменьшению суммарных затрат на ведение пациентов с ХМ и как следствие нивелированию социально-экономического бремени данной нозологии на 20 % в течение трёх лет с 444 918 119 377 до 355 778 908 381 руб., при этом не прямые затраты сокращаются на 34,6 % с 88 794 056 961 до 58 057 523 308 руб.
10. ПЛ препаратом Ботокс ХМ относится к ресурсосберегающим медицинским технологиям с долгосрочной перспективой — экономически выгодные последствия использования данной медицинской технологии отмечаются как в периоде 12 мес., так и в течение трёх лет.

### Ограничения исследования

Данный анализ имеет следующие особенности, относящиеся к параметрам ограничения исследования.

- Данные литературы по клиническим исходам применения оцениваемых медицинских технологий были получены из зарубежного ретроспективного анализа базы данных, содержащей информацию об обращаемости пациентов с ХМ за медицинской помощью и сведения о назначенных и выписанных лекарственных препаратах в Соединённых Штатах. Изменения клинических исходов могут быть частично несовместимы с подходами российской клинической практики.
- Некоторые входные параметры модели являются расчётными.
- Не учитывалось возможное уменьшение частоты применения препарата Ботокс после первого года ПЛ мигрени; однако это допущение является консервативным, поскольку оно предполагает более высокую стоимость препарата Ботокс, чем это можно наблюдать в реальной клинической практике.



- Диапазон входных параметров модели Сценария № 2 по сравнению с данными литературы отражает неопределённость этих параметров и потребность в дополнительных данных для оценки социально-экономических затрат ХМ в РФ.
- Поиск литературы ограничен датой поиска и датой последующего обзора.
- Ограничения, связанные с восходящим подходом к оценке затрат.

### Конфликт интересов

Исследование выполнено при финансовой поддержке «Аллерган Фармасьютикс Айэрлэнд». У авторов нет конфликта интересов, который бы имел прямое отношение к содержанию этой статьи.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

### Колбин Алексей Сергеевич

*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN-код: 7966-0845

д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург

### Наприенко Маргарита Валентиновна

ORCID ID: 0000-0003-4204-2279

SPIN-код: 9109-8980

профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

### Артеменко Ада Равильевна

ORCID ID: 0000-0002-6219-3384

SPIN-код: 7962-7886

в. н. с., ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

### Вилюм Ирина Александровна

ORCID ID: 0000-0002-5132-2873

SPIN-код: 7168-6396

начальник отдела по обеспечению ЛС и ИМН, Клиника высоких медицинских технологий, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург

### Латышева Нина Владимировна

ORCID ID: 0000-0001-9600-5540

доцент кафедры нервных болезней Института профессионального образования, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

### Проскурин Максим Александрович

ORCID ID: 0000-0002-9468-0953

SPIN-код: 7406-2352

ассистент кафедры математического моделирования энергетических систем, факультет прикладной математики-процессов управления, Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург

### Балькина Юлия Ефимовна

ORCID ID: 0000-0003-2143-0440

SPIN-код: 1886-5256

к. ф.-м. н., кафедра процессов управления, факультет прикладной математики, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

### Kolbin Alexey

*Corresponding author*

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN-code: 7966-0845

MD, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Saint-Petersburg; professor of the Department of Pharmacology, Medical Faculty, St. Petersburg State University, Russia, St. Petersburg

### Naprienko Margarita

ORCID ID: 0000-0003-4204-2279

SPIN-code: 9109-8980

Professor, FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University), Moscow

### Arepeva Maria

ORCID ID: 0000-0002-6219-3384

SPIN-code: 7962-7886

leading researcher, FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University), Moscow

### Vilyum Irina

ORCID ID: 0000-0002-5132-2873

SPIN-code: 7168-6396

head of medical ensuring department Clinic of high medical technologies, FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Saint-Petersburg

### Latysheva Nina

ORCID ID: 0000-0001-9600-5540

associate professor, Department of Neurology, Institute for Professional Education, FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University), Moscow

### Proskurin Maksim

ORCID ID: 0000-0002-9468-0953

SPIN-code: 7406-2352

assistant of the Department of mathematical modeling of energy systems, faculty of applied mathematics and control processes, St. Petersburg State University, Russia, St. Petersburg

### Balykina Yulia

ORCID ID: 0000-0003-2143-0440

SPIN-code: 1886-5256

Candidate of Physico-mathematical sciences, Department of control processes, faculty of applied mathematics, St. Petersburg State University, St. Petersburg

Литература / References

1. Adams AM, Serrano D, Buse DC, et al. The impact of chronic migraine: The Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study methods and baseline results. *Cephalalgia*. 2015;35(7):563—78. DOI: 10.1177/0333102414552532
2. Buse D, Manack A, Serrano D, et al. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Apr;81(4):428—32. DOI: 10.1136/jnnp.2009.192492
3. Bigal ME, Rapoport AM, Lipton RB, et al. Assessment of migraine disability using the Migraine Disability Assessment (MIDAS) questionnaire. A comparison of chronic migraine with episodic migraine. *Headache*. 2003;43(3):336—342.
4. Bigal ME, Serrano D, Reed M, et al. Chronic migraine in the population: burden, diagnosis, and satisfaction with treatment. *Neurology*. 2008;71(8):559—566. DOI: 10.1212/01.wnl.0000323925.29520.e7
5. Buse DC, Manack AN, Serrano D, et al. Headache-impact of chronic and episodic migraine: results from the AMPP study. *Headache*. 2012;52(1):3—17.
6. Meletiche DM, Lofland JH, Young WB. Quality of life differences between patients with episodic and transformed migraine. *Headache*. 2001;41(6):573—578.
7. Stewart WF, Wood GC, Manack A, et al. Employment and work impact of chronic migraine and episodic migraine. *J Occup Environ Med*. 2010;52(1):8—14. DOI: 10.1097/JOM.0b013e3181c1dc56.
8. Stokes M, Becker WJ, Lipton RB, et al. Cost of health care among patients with chronic and episodic migraine in Canada and the USA: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Headache*. 2011;51(7):1058—1077. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2011.01945.x
9. Татаринова К.В., Артеменко А.Р. Влияние клинических проявлений мигрени, депрессии и нарушения сна на качество жизни пациентов с хронической мигренью // *Невроно-мышечные болезни*. — 2017. — Т.7(1). — С. 43—53. [Tatarinova KV, Artemenko AR. Quality of life in patients with chronic migraine: relation to migraine severity, depression and sleep disturbances. *Neuromuscular DISEASES*. 2017;7(1):43—53. (In Russ.)] DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-1-43-53
10. Хроническая мигрень / Артеменко А.Р., Куренков А.Л. — М.: ИД «АВВ-пресс», 2012. — 488 с. [Хроническая мигрень. Artemenko A.R., Kurenkov A.L. Moscow: ID «AVV-press», 2012. (In Russ.)]
11. Латышева Н.В. Центральная сенситизация у пациентов с хронической ежедневной головной болью. Автореф. дис. канд. мед. наук. — Москва; 2009. [Latysheva N.V. Centralnaya sensitizatsiya u pacientov s khronicheskoy ezhdnevnoy golovnoy bolyu. [dissertation] Moscow; 2009. (In Russ.)]. Доступно по: <http://medical-diss.com/docreader/275114/a/#?page=5>. Ссылка активна на 16.11.2018.
12. Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, et al. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. *Eur J Neurol* 2012;19(5):703—711. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2011.03612.x
13. Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A, et al. The prevalence of primary headache disorder in Russia: a countrywide survey. *Cephalalgia*. 2012;32(5):373—381. DOI: 10.1177/0333102412438977
14. Артеменко А.Р., Шевченко В.С., Татаринова К.В., и др. Изменение структуры лекарственного злоупотребления при хронической мигрени в России за последние 4 года // *Анестезиология и реаниматология*. — 2016. — Т.61(5S). — С.43. [Artemenko AR, Shevchenko VS, Tatarinova KV, et al. Change in the structure of medicinal ABC in chronic migraine in Russia over the past 4 years. *Anaesthesiology and Reanimatology*. 2016;61(5S):43. (In Russ.)]
15. Фокин И.В. Головная боль: основы организации медицинской помощи. — М.; 2008. — 165 с. [Fokin IV. *Golovnaya bol': osnovy organizatsii meditsinskoj pomoshhi*. Moscow; 2008. (In Russ.)]
16. Кондратьев А.В. и др. Экономическое бремя головной боли: прямые и непрямые затраты на лечение головной боли // *Фарматека*. — 2016. — № 13. — С. 82—86. [Kondratyev AV, et al. Economic burden of headache: direct and indirect cost of treating headache. *Pharmateca*. 2016;13:82—86. (In Russ.)]
17. Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A, et al. Headache-attributed burden and its impact on productivity and quality of life in Russia: structured health care for headache is urgently needed. *Eur J Neurol*. 2014;21(5):758—765. DOI: 10.1111/ene.12380
18. Antonaci F, Dumitracu C, De Cillis I, et al. A review of current European treatment guidelines for migraine. *J Headache Pain*. 2010;11(1):13—19. DOI: 10.1007/s10194-009-0179-2.
19. Артеменко А.Р., Куренков А.Л., Антипова О.С. Диагностика и лечение хронической мигрени. — М.: Горячая линия — Телеком; 2014. — 206 с. [Artemenko AR, Kurenkov AL, Antipova OS. *Diagnostika i lechenie khronicheskoy migreni*. Moscow: Goryachaya liniya — Telekom; 2014. (In Russ.)]
20. Наприенко М.В. Восстановительное лечение хронических форм первичной головной боли: Дис. докт. мед. наук. — М.; 2011. [Naprienko MV. *Vosstanovitel'noe lechenie khronicheskikh form pervichnoy golovnoy boli*. [dissertation] Moscow; 2011. (In Russ.)]. Доступно по: <http://medical-diss.com/docreader/351864/d/#?page=1>. Ссылка активна на 05.12.2018.
21. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, et al. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*. 2012;78(17):1337—1345. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182535d20
22. Lante'ri-Minet M, Demarquay G, Alchaar H, et al. Management of chronic daily headache in migraine patients: Medication overuse headache and chronic migraine. French guidelines (French Headache Society, French Private Neurologists Association, French Pain Society). *Rev Neurol (Paris)*. 2014;170(3):162—176. DOI: 10.1016/j.neurol.2013.09.006
23. Giacomozzi AR, Vindas AP, Silva Jr AA, et al. Latin American consensus on guidelines for chronic migraine treatment. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013;71(7):478—486. DOI: 10.1590/0004-282X20130066
24. Straube A, Gaul C, Förderreuther S, et al. Therapy and care of patients with chronic migraine: Expert recommendations of the German Migraine and Headache Society German Society for Neurology as well as the Austrian Headache Society/ Swiss Headache Society. *Nervenarzt*. 2012;83(12):1600—1608. DOI: 10.1007/s00115-012-3680-9
25. Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, et al. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. *Eur J Neurol*. 2012;19(5):703—711. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2011.03612.x
26. Wang SJ, Wang PJ, Fuh JL, et al. Comparisons of disability, quality of life, and resource use between chronic and episodic migraineurs: a clinic-based study in Taiwan. *Cephalalgia*. 2013;33(3):171—181. DOI: 10.1177/0333102412468668
27. Hawkins K, Wang S, Rupnow M. Direct cost burden among insured US employees with migraine. *Headache*. 2008;48(4):553—563. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2007.00990.x
28. Лебедева Е.Р., Кобзева Н.Р., Гилев Д.В., Олесен Е. Анализ качества диагностики и лечения первичной головной боли в разных социальных группах Уральского региона // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. — 2015. — №1. — С.19—26. [Lebedeva ER, Kobzeva NR, Gilev DV, Olesen E. Analysis of the quality of diagnosis and treatment of primary headache in different social groups of the Ural Region. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015; (1):19—26. (In Russ.)] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1-19-26>.
29. Об утверждении отраслевого стандарта «клинико-экономические исследования. Общие положения»: приказ №163 Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 27.05.2011. [Ob utverzhdenii otraslevogo standarta «kliniko-ehkonomicheskie issledovaniya. Obshhie polozheniya»: order No. 163 of the Ministry of Health of the Russian Federation of 27.05.2011. (In Russ.)]
30. Авксентьева М.А., Герасимов Б.В., Сура М.В. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управления качеством медицинской помощи) / Под ред. Воробьева П.А. — М.: Ньюдиамед, 2004. — 404 с. [Avksentyeva MA, Gerasimov BV, Sura MV. *Kliniko-ehkonomicheskij analiz (otsenka, vybor meditsinskikh tekhnologiy i upravleniya kachestvom meditsinskoj pomoshhi)*. Ed by Vorobyev PA. Moscow: N'yudiamed; 2004. (In Russ.)]
31. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств / Под ред. Белоусов Ю.Б. — М.: Общество клинических исследователей, 2000. — 580 с. [Planirovanie i provedenie klinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Ed by Belousov YuB. Moscow: Obshhestvo klinicheskikh issledovatelej; 2000. (In Russ.)]
32. Основные понятия в оценке медицинских технологий: метод. пособие / Под общ. ред. Колбина А.С., Зырянова С.К., Белоусова Д.Ю. — М.: Издательство ОКИ, 2013. — 42 с. [Osnovnye ponyatiya v otsenke meditsinskikh tekhnologiy: metod. posobie. Ed by Kolbin AS, Zyryanov SK, Belousov DYU. Moscow: Izdatel'stvo OKI; 2013. (In Russ.)]
33. Walley T, Hauxox A., Boland A. Pharmacoeconomics. Elsevier Health Sciences, 2004. — 216 с.
34. Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Деркач Е.В., Свешникова Н.Д. Методические проблемы анализа стоимости болезни // *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. — 2011. — Т.1. — С.42—50. [Omelyanovskiy VV, Avxentyeva MV, Derkach EV, Sveshnikova ND. Methodological issues of cost of illness analysis. *Medical technologies. Assessment and choice*. 2011;1:42—50. (In Russ.)]
35. Шаповалова М.А., Бондарев В.А., Корецкая Л.Р. Клинико-экономический анализ «стоимость болезни» // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. — 2012. — Т.7. — С.143—144. [Shapovalov MA, Bondarev VA, Koretskaya LR. Kliniko-ehkonomicheskij analiz «stoimost' bolezni». *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2012;7:143—144. (In Russ.)]
36. Akobundu E, Ju J, Blatt L, et al. Cost-of-Illness studies: a review of current methods. *Pharmacoeconomics*. 2006;24(9):869—90. [PubMed: 16942122]. DOI: 10.2165/00019053-200624090-00005
37. Bloom BS, Bruno DJ, Maman DY, et al. Usefulness of US cost-of-illness studies in healthcare decision making. *Pharmacoeconomics*. 2001;19(2):207—13. DOI: 10.2165/00019053-200119020-00007

38. Byford S, Torgerson DJ, Raftery J. Economic note: cost of illness studies. *BMJ*. 2000; 320(7245):1335.
39. Chisholm D, et al. Economic impact of disease and injury: counting what matters. *BMJ*. 2010;340. DOI: 10.1136/bmj.c924 [http://www.who.int/choice/publications/Economic\\_impact\\_paperBMJ.pdf](http://www.who.int/choice/publications/Economic_impact_paperBMJ.pdf).
40. Clabaugh G, Ward MM. Cost-of-illness studies in the United States: a systematic review of methodologies used for direct cost. *Value in Health*. 2008;11(1):13–21. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2007.00210.x [PubMed: 18237356].
41. Introduction and methods: assessing the environmental burden of disease at national and local levels. [http://www.who.int/quantifying\\_ehimpacts/publications/9241546204/en/](http://www.who.int/quantifying_ehimpacts/publications/9241546204/en/).
42. Koopmanschap MA. Cost-of-illness studies. Useful for health policy? *Pharmacoconomics*. 1998;14(2):143–148.
43. Larg A, Moss JR. Cost-of-illness studies: a guide to critical evaluation. *Pharmacoconomics*. 2011;29(8):653–671. DOI: 10.2165/11588380-000000000-00000
44. Shiell A, Gerard K, Donaldson C. Cost of illness studies: An aid to decision-making? *Health Policy*. 1987;8(3):317–323. DOI:10.1016/0168-8510(87)90007-8.
45. Twigg JL. The cost of illness, disability, and premature mortality to Russia's economy. *Eurasian Geography and Economics*. 2005;46(7):495–524. DOI:10.2747/1538-7216.46.7.495
46. Потапчик Е.Г., Попович Л.Д. Социально-экономическая эффективность государственных инвестиций в медицинские технологии (на примере лечения отдельных заболеваний костно-мышечной системы и соединительной ткани) / Е.Г. Потапчик, Л.Д. Попович; Нац. иссл. ун-т «Высшая школа экономики». — М.: Изд. дом Высшей школы экономики; 2013. — 56 с. [Potapchik EG, Popovich LD. *Sotsial'no-ehkonomicheskaya ehffektivnost' gosudarstvennykh investitsij v meditsinskie tekhnologii (na primere lecheniya otdelnykh zabolevanij kostno-myshechnoj sistemy i soedinitel'noj tkani)* / EG Potapchik, LD Popovich; Nats. issled. un-t «Vysshaya shkola ehkonomiki». Moscow: Izd. dom Vysshey shkoly ehkonomiki; 2013. (In Russ).].
47. Headache Classification committee of the IHS. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33(9):629–808. DOI: 10.1177/0333102413485658
48. [https://www.pharmindex.ru/Сайт\\_Государственного\\_реестра\\_лекарственных\\_средств](https://www.pharmindex.ru/Сайт_Государственного_реестра_лекарственных_средств).
49. <http://grrs.rosminzdrav.ru>.
50. Постановление Правительства РФ от 19.12.2016 N 1403 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2017 год и на плановый период 2018 и 2019 годов». [Postanovlenie Pravitel'stva Russian Federation ot 19.12.2016 N 1403 «O Programme gosudarstvennykh garantij besplatnogo okazaniya grazhdanam meditsinskoj pomoshhi na 2017 god i na planovyy period 2018 i 2019 godov». (In Russ).]
51. <http://www.spboms.ru/>
52. <http://zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html>
53. <http://www.pokrov.spb.ru/stoimostq-uslug.html>
54. Brosa M, Gisbert R, Rodriguez JM, et al. Principios, métodos y aplicaciones del análisis del impacto presupuestario en el sector sanitario. *Pharmacoecon. Span Res Artic*. 2005;2:65–79.
55. Tu HAT, de Vries R, Woerdenbag HJ, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Hepatitis B Immunization in Vietnam: Application of Cost-Effectiveness Affordability Curves in Health Care Decision Making. *Value Health Reg Issues*. 2012;1(1):7–14. DOI: 10.1016/j.vhri.2012.03.007
56. Sendi PP, Briggs AH. Affordability and cost-effectiveness: decision making on the cost-effectiveness plane. *Health Econ*. 2001;10(7):675–80.
57. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от «23» декабря 2016 г. N 145-од. Москва; 2016. [Metodicheskie rekomendatsii po otsenke vliyaniya na byudzhet v ramkakh realizatsii programmy gosudarstvennykh garantij besplatnogo okazaniya grazhdanam meditsinskoj pomoshhi. Federal State Budgetary Institution "Center for Healthcare Quality Assessment and Control" of the Ministry of Health of the Russian Federation. Utverzhdeny prikazom Federal State Budgetary Institution "Center for Healthcare Quality Assessment and Control" of the Ministry of Health of the Russian Federation ot «23» dekabrya 2016 g. N 145-od. Moscow; 2016. (In Russ).]
58. Hepp Z, et al. Comparative effectiveness of onabotulinumtoxinA versus oral migraine prophylactic medications on headache-related resource utilization in the management of chronic migraine: Retrospective analysis of a US-based insurance claims database. *Cephalalgia*. 2016;36(9):862–74. DOI: 10.1177/0333102415621294
59. Ayzenberg I, et al. Headache yesterday in Russia: its prevalence and impact, and their application in estimating the national burden attributable to headache disorders. *J Headache Pain*. 2015;16:7. DOI: 10.1186/1129-2377-16-7
60. Клинические рекомендации. Мигрень у взрослых. Всероссийское общество неврологов (ВОН) Российское общество по изучению головной боли (РОИГБ). - М.; 2016. [Klinicheskie rekomendatsii. Migren' u vzroslykh. Vserossijskoe obshhestvo nevrologov (VON) Rossijskoe obshhestvo po izucheniyu golovnoj boli (ROIGB). Moscow; 2016. (In Russ).]
61. Приказ Минздрава РФ №1550н от 24.12.2012 г. «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при мигрени (дифференциальная диагностика и купирование приступа)» [Prikaz Minzdrava RF №1550n ot 24.12.2012 g. «Ob utverzhdenii standartov pervichnoj mediko-sanitarnoj pomoshhi pri migreni (differentsial'naya diagnostika i kupirovanie pristupa)». (In Russ).]
62. Приказ Минздрава РФ №1551н от 24.12.2012 г. «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при мигрени (профилактическое лечение)» [Prikaz Minzdrava RF №1551n ot 24.12.2012 g. «Ob utverzhdenii standartov pervichnoj mediko-sanitarnoj pomoshhi pri migreni (profilakticheskoe lechenie)». (In Russ).]
63. Федеральный закон от 29.12.2006 N 255-ФЗ (ред. от 03.12.2011) «Об обязательном социальном страховании на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством». [Federal'nyj zakon ot 29.12.2006 N 255-FZ (red. ot 03.12.2011) «Ob obyazatel'nom sotsial'nom strakhovanii na sluchaj vremennoj netrudodosposobnosti i v svyazi s materinstvom». (In Russ).]
64. Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по г. Санкт-Петербургу и Ленинградской области. [Territorial'nyj organ Federal'noj sluzhby gosudarstvennoj statistiki po g. Sankt-Peterburgu i Leningradskoj oblasti. (In Russ).] Доступно по: <http://petrostat.gks.ru/>
65. [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#)
66. Азимова Ю.Э., Сергеев А.В., Осипова В.В., и др. Диагностика и лечение головных болей в России: результаты анкетного опроса врачей // *Российский журнал боли*. — 2010. — №3—4. — С.12—18. [Azimova YuE, Sergeev AV, Osipova VV. Cephalgia diagnostics and treatment in Russia: physician questionnaire survey results. *Rossijskij zhurnal boli*. 2010;3—4:12—18. (In Russ).]
67. Амелин А.В., Богданова Ю.Н., Корешкина М.И. и др. Диагностика первичных и симптоматических форм хронической ежедневной головной боли // *Журнал неврологии и нейропсихиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2011. — Т.111. — №1. — С.86—88. [Amelin AV, Bogdanova YuN, Koreshkin MI. Diagnosis of primary and symptomatic forms of chronic daily headache. *Zhurnal nevrologii i neyropsikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2011;111(1):86—88. (In Russ).]
68. Осипова В.В., Азимова Ю.Э., Табеева Г.Р. и др. Диагностика головных болей в России и странах постсоветского пространства: состояние проблемы и пути ее решения // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. — 2012. — Т.6. — №2. — С.16—22. [Osipova VV, Azimova YuE, Tabeeva G.R. Diagnostics of headache in Russia and post-Soviet countries: state of the problem and ways for its solution. *Annaly klinicheskoy i ehksperimental'noj nevrologii*. 2012;6(2):16—22. (In Russ).]
69. Рачин А.П., Юдельсон Я.Б. Фармакоэпидемиологические аспекты хронической ежедневной головной боли // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2005. — Т.105. — №8. — С.66—68. [Rachin AP, Judelson IB. Farmakoehidemiologicheskie aspekty khronicheskoy ezhednevnoj golovnoj boli. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2005;105(8):66—68. (In Russ).]
70. Тарасова С.В. Распространенность, диагностика различных форм хронической ежедневной головной боли и их фармакотерапии: Дис. докт. мед. наук. — Санкт-Петербург; 2008. [Tarasova SV. *Rasprostranennost', diagnostika razlichnykh form khronicheskoy ezhednevnoj golovnoj boli i ikh farmakoterapii*. [dissertation] Saint-Petersburg; 2008. (In Russ).] Доступно по: <http://medical-diss.com/docreader/243901/d#?page=1>. Ссылка активна на 16.11.2018.
71. Глембоцкая Г.Т., Козуб О.В. Фармакоэкономическая оценка бремени мигрени в Российской Федерации // *Клиническая фармакология и терапия*. — 2013. — Т.22. — №2. — С.83—86. [Glembotskaya GT, Kozub OV. Farmakoehidemiologicheskaya otsenka bremeni migreni v Rossijskoj Federatsii. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2013;22(2):83—86. (In Russ).]
72. Guerzoni S, et al. Long-term Treatment Benefits and Prolonged Efficacy of OnabotulinumtoxinA in Patients Affected by Chronic Migraine and Medication Overuse Headache over 3 Years of Therapy. *Front Neurol*. 2017;8:586. DOI: 10.3389/fneur.2017.00586
73. Dominquez C, et al. OnabotulinumtoxinA in chronic migraine: predictors of response. A prospective multicentre descriptive study. *Eur J Neurol*. 2018;25(2):411—416. DOI: 10.1111/ene.13523