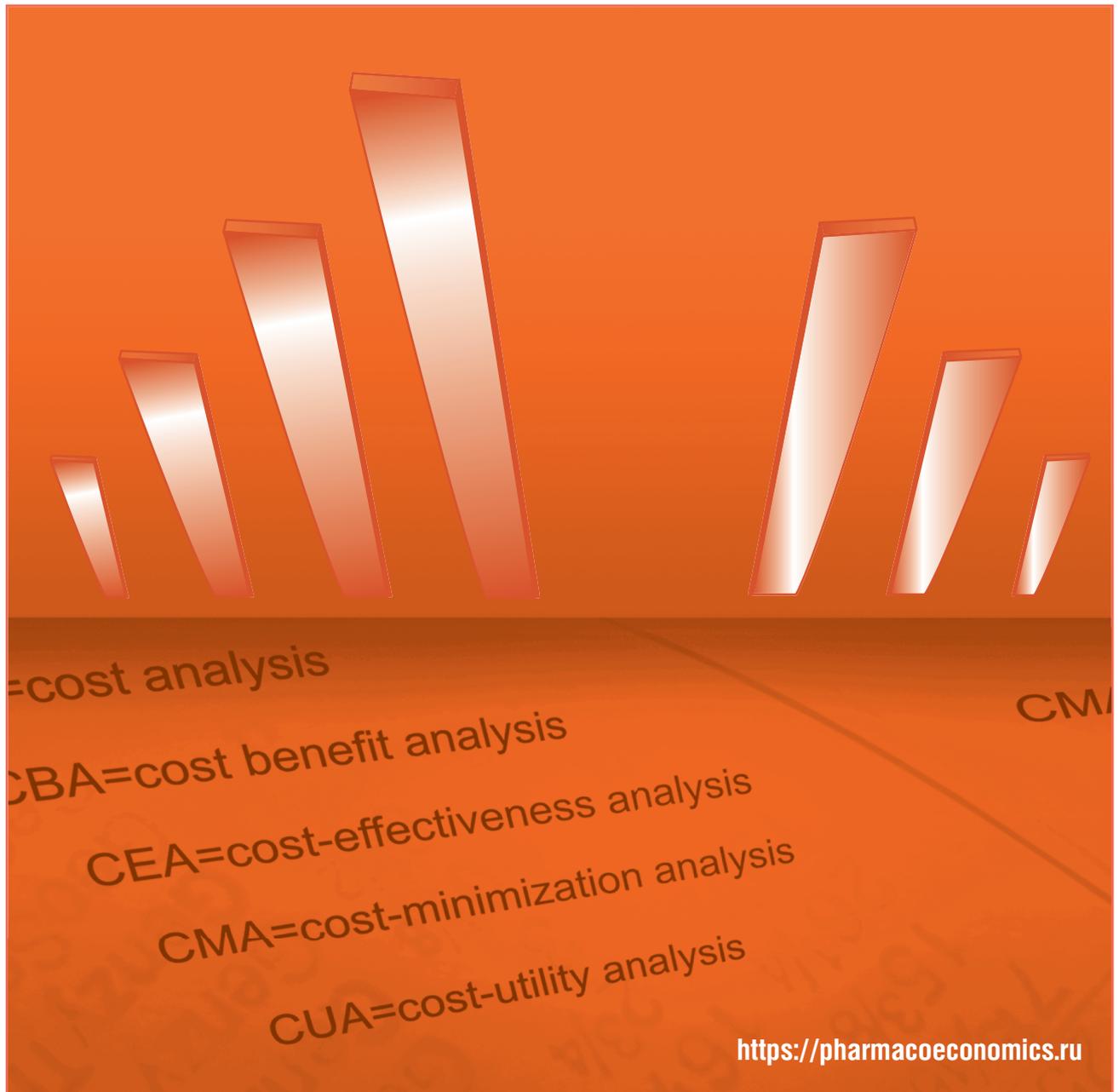


ISSN 2070-4909 (print)
ISSN 2070-4933 (online)

Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



FARMAKOEkONOMIKA
Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2023 Vol. 16 No. 4

№4 **Том 16**
2023

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <https://www.pharmacoeconomics.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию об авторских правах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.193>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Разработка подходов к оценке эффективности фармакотерапии хронического гепатита С

И.А. Наркевич, Е.А. Цитлионк

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России (ул. Профессора Попова, д. 14, Санкт-Петербург 197376, Россия)

Для контактов: Евгения Алексеевна Цитлионк, e-mail: eugenia.khotyakova@pharminnotech.com

РЕЗЮМЕ

Цель: анализ структуры потребления лекарственных препаратов для противовирусной терапии (ПВТ) хронического гепатита С на примере инфекционного стационара.

Материал и методы. Базой для исследования послужили данные 380 выписных эпикризов пациентов инфекционного стационара за 2011–2019 гг. Критерий выборки – установленный диагноз «хронический гепатит С». Анализ и сравнению подвергались схемы первой линии терапии, в основе расчетов лежали прямые затраты на лечение исследуемой выборки. Оценка фармакоэкономической эффективности терапии проводилась с помощью расчета коэффициента «затраты–эффективность» (англ. cost-effectiveness ratio, CER).

Результаты. Ретроспективный анализ выборки пациентов позволил составить общий профиль: мужчина 40 лет с вирусом гепатита С 1-го генотипа и легкой степенью фиброза печени. В качестве ПВТ использованы 18 международных непатентованных наименований лекарственных препаратов (17 торговых наименований). Структура назначаемых препаратов коррелирует с клиническими рекомендациями изучаемого периода времени и позволяет выделить начало перехода от интерфероновых схем к препаратам прямого противовирусного действия (ПППД). Изменение парадигмы лечения связано не только с повышением результативности достижения устойчивого вирусологического ответа, но и с минимизацией побочных эффектов. Высокая частота назначения интерфероновых схем в качестве ПВТ сопровождалась низкими показателями достижения элиминации вируса (63,69%), большим количеством случаев рецидива заболевания (12,88%), а также отсутствия ответа на проводимую фармакологическую коррекцию (21,32%) и преждевременной отмены терапии из-за нежелательных явлений (2,11%). На фармакотерапию первой линии исследуемой когорты пациентов за рассматриваемый период было затрачено 142 450 414,91 руб. Затраты на лечение 1 больного с диагнозом «хронический гепатит С» и степенью фиброза F0–F3 по шкале METAVIR составили 372 847,07 руб. с достижением устойчивого вирусологического ответа без рецидива заболевания в 66% случаев, 1 больного с поражением печени F4 – 398 464,73 руб. (45,16% соответственно).

Заключение. Переход от лекарственных препаратов интерферонового ряда, нуклеозидов и нуклеотидов к ПППД можно связать с повышением результативности терапии на 70%, снижением числа рецидивов в 12 раз и уменьшением случаев отмены терапии из-за нежелательных явлений на 2,11%. Результаты исследования имеют практическое значение для построения стратегии борьбы с вирусом гепатита С в части выбора эффективной фармакотерапии с учетом снижения экономического бремени.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Хронический гепатит С, вирусный гепатит С, фиброз печени, противовирусная терапия, анализ «затраты–эффективность».

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

Поступила: 16.06.2023. В доработанном виде: 05.10.2023. Принята к печати: 06.10.2023. Опубликовано онлайн: 09.10.2023.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

Вклад авторов

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Наркевич И.А., Цитлионк Е.А. Разработка подходов к оценке эффективности фармакотерапии хронического гепатита С. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2023; 16 (4): 607–618. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.193>.

Development of approaches to the evaluation of pharmacotherapy effectiveness for chronic hepatitis C

I.A. Narkevich, E.A. Tsitlionok

Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University (14 Professor Popov Str., Saint Petersburg 197376, Russia)

Corresponding author: Evgenia A. Tsitlionok, e-mail: eugenia.khotyakova@pharminnotech.com

SUMMARY

Objective: to analyse the consumption pattern of antiviral therapy (AVT) for chronic hepatitis C on the example of an infectious hospital.

Material and methods. The study was based on data from 380 discharge summaries of an infectious diseases hospital for 2011–2019. The criterion of sampling was the established diagnosis of chronic hepatitis C. The first line therapy regimens were analyzed and compared; the calculations were based on direct treatment costs of the study sample. The pharmaco-economic effectiveness of therapy was assessed by calculating the cost-effectiveness ratio (CER).

Results. A retrospective analysis of patients' sampling allowed to establish a general profile: a 40-year-old man with hepatitis C virus genotype 1 and a mild degree of liver fibrosis. A total of 18 international nonproprietary names (17 trade names) were used for AVT. The pattern of drugs prescribed correlated with the clinical guidelines for the studied period and allowed to distinguish the beginning of the transition from interferon-based regimens to direct-acting antivirals (DAAs). The change in the treatment paradigm was associated not only with increased efficacy in achieving a sustained virologic response, but also with minimization of side effects. The high frequency of prescribing interferon regimens as AVT was accompanied by low rates of achieving virus elimination (63.69%), high frequency of relapses (12.88%), as well as the lack of response to pharmacological correction (21.32%) and premature discontinuation of therapy due to adverse events (2.11%). A total of 142,450,414.91 rubles was spent on the first line pharmacotherapy in the study cohort during the study period. Costs per 1 patient with the diagnosis "chronic hepatitis C" and F0–F3 fibroses according to METAVIR were 372,847.07 rubles with achieving sustained virologic response without relapse in 66% of cases, costs per patient with F4 liver lesion were 398,464.73 rubles (45,16%, respectively).

Conclusion. The findings allow us to note the transition from interferon-, nucleoside- and nucleotide-based drugs to DAAs, which can be associated with an increase in therapy effectiveness and proportion of cases with sustained virologic response achieved along with a decrease in the number of adverse events. The results of the study have practical implications for building a strategy for hepatitis C virus elimination in terms of choosing effective pharmacotherapy while reducing the economic burden.

KEYWORDS

Chronic hepatitis C, viral hepatitis C, liver fibrosis, antiviral therapy, cost-effectiveness analysis.

ARTICLE INFORMATION

Received: 16.06.2023. **Revision received:** 05.10.2023. **Accepted:** 06.10.2023. **Published online:** 09.10.2023.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the conflict of interests with respect to this manuscript.

Authors' contribution

The authors contributed equally to this article.

For citation

Narkevich I.A., Tsitlionok E.A. Development of approaches to the evaluation of pharmacotherapy effectiveness for chronic hepatitis C. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoconomics and Pharmacoepidemiology*. 2023; 16 (4): 607–618 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.193>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Методики фармакоэкономической оценки эффективности противовирусной терапии включают расчет показателей «затраты–эффективность», приращения затрат, минимизации затрат, «затраты–утилитарность»
- ▶ Государственная политика по совершенствованию лекарственного обеспечения пациентов с гепатитом С подразумевает повышение охвата терапией за счет увеличения ее доступности

Что нового дает статья?

- ▶ Впервые описан профиль пациента, инфицированного хроническим гепатитом С (ХГС)
- ▶ Представлена схема вариативности противовирусной терапии первой линии для пациентов с ХГС
- ▶ Рассчитан коэффициент «затраты–эффективность» для лекарственной терапии у взрослых пациентов с ХГС 1–3-го генотипов

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Исследование вносит вклад в разработку организационно-фармацевтических подходов к совершенствованию лекарственного обеспечения пациентов, инфицированных вирусом гепатита С
- ▶ Полученные результаты способствуют повышению качества жизни пациентов с диагнозом ХГС

Highlights

What is already known about the subject?

- ▶ Methods of pharmaco-economic evaluation of antiviral therapy effectiveness include calculation of cost-effectiveness, incremental costs, cost minimization, and cost-utility indicators
- ▶ State policy to improve drug provision for patients with hepatitis C implies enhancement of therapy coverage by increasing its availability

What are the new findings?

- ▶ A profile of a patient infected with chronic hepatitis C (CHC) was described for the first time
- ▶ The scheme of variability of first-line antiviral therapy for CHC patients was presented
- ▶ The cost-effectiveness ratio for drug therapy in adult 1–3 genotype CHC patients was calculated

How might it impact the clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ The study contributes to the development of organizational and pharmaceutical approaches to improving drug availability for patients infected with viral hepatitis C
- ▶ The obtained results facilitate the improvement of the quality of life of CHC-diagnosed patients

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Хронические вирусные гепатиты занимают лидирующие позиции в структуре заболеваний печени, представляя собой одну из наиболее значимых и сложных проблем мирового здравоохранения. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), во всем мире насчитывается около 325 млн чел., инфицированных гепатитами С и В, на их долю приходится 1,4 млн смертей. О своем серологическом статусе знают около 19% людей, инфицированных вирусом гепатита С (ВГС), что отрицательно влияет на своевременный и достаточный охват противовирусной терапией (ПВТ) [1].

По данным Федеральной службы государственной статистики России, за последние 10 лет практически в два раза снизилось количество людей с впервые выявленным хроническим гепатитом С (ХГС) (33,9 тыс. чел. в 2022 г. против 75,2 тыс. чел. в 2012 г.) [2].

Во всем мире около 80% инфицированных ВГС не имеют доступа к профилактическим, диагностическим и терапевтическим средствам, что неминуемо приводит к цепной реакции увеличения числа заболевших. Отсутствие специфической вакцины является усугубляющим фактором [1].

Вопросы выбора рациональной терапии и поиска высокоэффективных лекарственных препаратов (ЛП) остаются одними из ключевых для здравоохранения. Серьезным шагом в направлении решения данных проблем было одобрение в мае 2016 г. Всемирной ассамблеи здравоохранения Глобальной стратегии сектора здравоохранения по вирусным гепатитам на 2016–2021 гг., направленная на элиминацию этой угрозы здоровью населения к 2030 г. В рамках данного документа планировалось сокращение количества новых случаев заражения ВГС на 80% и уровня смертности на 65%. Программа предусматривала снижение количества случаев передачи ВГС, обеспечение равноправного доступа к эффективному и безопасному лекарственному обеспечению и медицинской помощи, а также сокращение заболеваемости и летальных исходов в результате инфекции [3]. На встрече глобальных партнеров в 2019 г. ВОЗ заявила о включении вирусных гепатитов В и С в систему всеобщего охвата услугами здравоохранения (англ. universal health coverage, УНС), что позволяет сделать акцент на праве людей на здоровье и поставить в приоритет профилактические меры, повышение доступности медицины и качества здоровья населения [4].

В России, как и во всем мире, проблема ХГС вышла за рамки медицинской, что обосновано широкой распространенностью заболевания, а также его тяжелыми исходами, которые оказывают существенное влияние как на систему здравоохранения, так и на демографию и экономическое развитие многих стран. В современных реалиях возникают предикторы, усугубляющие ситуацию в оказании фармацевтической помощи пациентам с ХГС. Пандемия новой коронавирусной инфекции 2019–2022 гг. также оставила свой след в мировой практике терапии большинства нозологий, в т.ч. гепатита. Ввиду эпидемиологической ситуации диагностика, профилактика и лечение пациентов зачастую откладывались или сокращались, т.к. снизилась возможность доступа в специализированные медицинские организации, которые чаще всего находились в областных центрах. Следует отметить, что в послании Президента Российской Федерации от апреля 2021 г. был сделан особый акцент в направлении элиминации ВГС в ближайшие 10 лет как причины смертности у молодого населения [5].

Фармакотерапия ХГС предусматривает применение ряда ЛП, способных воздействовать на лимитирующие звенья патогенеза заболевания. ВОЗ рекомендует в качестве ПВТ для пациентов всех возрастов, инфицированных ХГС, применять пангенотипные препараты прямого противовирусного действия (ПППД) курсами от 12 до 24 нед (в зависимости от наименования ЛП). В выборе терапии предпочтительными являются комбинации «софосбувир + велпатасвир», «глекапревир + пибрентасвир», «велпатасвир + воксилтапревир» [1, 6, 7]. В Российской Федерации в 2021 г. кардинально пересмотрены и опубликованы клинические рекомендации по лечению ХГС с учетом общемировой тенденции. Основой терапии служат современные ПППД без использования интерферонов [8].

Вирусные гепатиты являются весомым бременем для государственного бюджета ввиду распространенности среди работоспособного населения и высокой стоимости ПППД. Для достижения оптимального уровня оказания лекарственной помощи пациентам с ХГС необходимо проведение комплексной оценки вариативных схем фармакотерапии с учетом результативности и экономического бремени, что подчеркивает актуальность настоящего исследования [9–12].

Цель – анализ структуры потребления ЛП для ПВТ ХГС на примере инфекционного стационара.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

Оценка эффективности фармакотерапии проводилась на основании результатов анализа потребления ЛП в условиях инфекционного стационара с последующим исследованием стоимостных затрат.

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Исследуемая выборка была сформирована из данных пациентов, соответствующих следующим критериям:

- диагноз установлен по Международной классификации болезней 10-го пересмотра «В18.2 Хронический гепатит С» методом серологического скрининга антигенов и антител ХГС, молекулярно-генетическим (полимеразная цепная реакция) или гематологическими методами;
- наличие и степень морфологических повреждений печени определены методом ультразвуковой диагностики (эластометрия) или биопсии по шкале METAVIR¹ [13];
- период госпитализаций и контрольных точек терапии приходится на 2011–2019 календарные года.

Критериями исключения являлись три параметра:

- беременность и/или период кормления у женщин;
- неявка пациента на контрольные диагностические мероприятия для оценки проводимой ПВТ;
- отсутствие полной информации о характеристиках инфицированного, необходимой для проведения исследования.

Выборка / Sampling

В процессе формирования выборки каждому больному был присвоен уникальный идентификационный номер с дальнейшим поиском пула данных для анализа, а именно:

- половозрастные характеристики;
- год постановки диагноза;
- год старта терапии;
- генотип ВГС;

¹ Шкала METAVIR (англ. meta-analysis of histological data in viral hepatitis) – способ оценки фиброза печени в результате исследования образцов пункции печеночной ткани.

- наличие и степень фиброза печени (по шкале METAVIR);
- наличие сопутствующих заболеваний, влияющих на выбор схемы ПВТ;
- данные о проводившейся ранее терапии, если она имела место;
- схема и длительность ПВТ;
- количество дней, проведенных пациентом в стационаре для подготовки к началу лечения, а также для оценки промежуточной и итоговой результативности;
- лабораторные данные, полученные в контрольных точках (до старта терапии, а также промежуточные результаты, показывающие эффективность применяемой схемы ПВТ);
- клинический исход, т.е. достижение пациентом устойчивого вирусологического ответа (УВО), подтвержденного лабораторными методами, с указанием количества недель терапии, которые позволили получить результат.

Первым этапом являлись сбор и обработка первичной информации, а также формирование когорты пациентов [14–16]. Анализируемая ретроспективная выборка получена на основании 380 историй болезни пациентов с клиническим диагнозом ХГС, получавших ПВТ в период 2011–2019 гг. в одной из инфекционных больниц г. Санкт-Петербурга. Диагноз был подтвержден с использованием клинических и лабораторных методов.

В качестве ПВТ для исследуемой выборки за изучаемый период была назначена 21 ассортиментная позиция ЛП, представленных 18 международными непатентованными наименованиями, 17 торговыми наименованиями. Режим дозирования рассчитывали в соответствии с инструкцией для медицинского применения исходя из генотипа ВГС, степени фиброза и сопутствующих заболеваний [17].

В исследуемую выборку вошли 86,6% мужчин и 13,4% женщин. Возраст больных в период лечения варьировал от 20 до 77 лет, в среднем 41±7 лет. Распределение пациентов в выборке согласно новой возрастной классификации ВОЗ показало, что диагноз ХГС впервые был выставлен преимущественно в молодом возрасте (до 44 лет) вне зависимости от гендера. Средняя продолжительность нахождения в стационаре составляла 9 сут (минимум 1 сут, максимум 36 сут). Среднее количество госпитализаций на 1 больного – 4 (минимум 1, максимум 18).

При анализе медицинских карт пациентов выявлено преобладание 1-го (59,47%) и 3-го (36,32%) генотипов ВГС. У 67,10% больных не был диагностирован фиброз печени, морфологические изменения начальной степени встречались в 13,42% случаев, фиброз 2-й степени – в 7,90%. Анализ базы эпикризов показал, что 66 пациентов ранее получали ПВТ, при этом подавляющее большинство (314 человек) поступило для прохождения лечения впервые.

Полученные данные позволяют описать профиль пациента исследуемой выборки: мужчина в возрасте 41±7 лет с 1-м генотипом ВГС, имеющий фиброз печени F0–F2 степеней по шкале METAVIR и ранее не получавший ПВТ (табл. 1).

Анализ «затраты–эффективность» / Cost-effectiveness analysis

Оценку фармакоэкономической эффективности схем проводили с учетом только прямых затрат на ПВТ, оценочным параметром был выбран факт достижения УВО. Коэффициент «затраты–эффективность» (англ. cost-effectiveness ratio, CER) определяли по формуле:

$$CER = DC / Ef,$$

где DC (англ. direct costs) – прямые затраты на медицинскую технологию (стоимость курса лечения, руб.); Ef – показатель

эффективности проводимой терапии, который выражается в процентном количестве больных, успешно завершивших курс, и позволяет оценить объем затрат на обеспечение достижения УВО у 1 пациента.

Исследование проводилось путем сравнения схем терапии, используемых в качестве первой линии для анализируемой выборки.

При расчете показателя DC были учтены затраты на ЛП для ПВТ:

$$DC = P \times Q \times F,$$

где P – стоимость 1 дозы применяемой медицинской технологии (руб.); Q – курсовая доза ЛП; F – частота назначения ЛП в рамках 1 курса ПВТ [18–22].

Анализ чувствительности / Sensitivity analysis

Для оценки устойчивости показателей фармакоэкономической эффективности терапии был проведен однофакторный анализ чувствительности. Данный метод позволяет определить изменение исследуемого показателя в зависимости от вариативности изолированных внешних факторов. Были выделены исходные критерии, которые подвергались последовательному единичному

Таблица 1. Профиль пациента, инфицированного хроническим гепатитом C
Table 1. Profile of a patient infected with chronic hepatitis C

Параметр / Parameter	Значение / Value
Пол, % / Gender, %	
мужской / male	86,60
женский / female	13,40
Средний возраст, лет / Mean age, years	
	41±7
Сопутствующие инфекционные патологии, % / Concomitant infectious pathologies, %	
нет / no	96,00
ВИЧ/СПИД // HIV/AIDS	1,00
микст-гепатиты / mixed hepatitis	3,00
Генотип, % / Genotype, %	
1-й генотип / genotype 1	59,47
2-й генотип / genotype 2	4,21
3-й генотип / genotype 3	36,32
Фиброз печени, % / Liver fibrosis, %	
степени F0–F2 / F0–F2 degrees	88,42
степень F3 / F3 degree	3,42
степень F4 / F4 degree	8,16
Получал ранее ПВТ, % / Previously received AVT, %	
да / yes	17,40
нет / no	82,60

Примечание. ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита; ПВТ – противовирусная терапия.

Note. HIV – human immunodeficiency virus; AIDS – acquired immunodeficiency syndrome; AVT – antiviral therapy.

изменению. Ключевым являлось определение влияния стоимости исследуемых ассортиментных позиций на расчетный CER.

Критериями надежности полученных результатов служили репрезентативность и актуальность расчетов при изменении цены в пределах 10% на 1 ЛП, при которых сохраняется предпочтительный порядок выбора схем ПВТ.

Определение метода оценки чувствительности основывалось на невозможности проведения более подробного анализа ввиду большого количества факторов. Критерием выбора схемы являлся наименьший показатель CER [23].

Этические аспекты / Ethical aspects

Настоящее исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Форталеза, Бразилия, 2013 г.). Исследование имело ретроспективный характер, ввиду использования и обработки обезличенных данных подписание пациентами информированного согласия не требовалось.

Статистический анализ / Statistical analysis

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения SPSS Statistics (IBM, США). Оценку

выполняли на основании качественных характеристик (генотип ВГС, возраст и пол пациентов, наличие предшествующей ПВТ, факт достижения ответа на терапию и т.д.) и количественных расчетных данных (стоимость терапии). Выбор преобладающих факторов, влияющих на результат анализа, осуществляли методом парной корреляции с использованием коэффициента корреляции Спирмена (r) и определения уровней значимости для него. Проведен расчет среднего значения (M), стандартной средней ошибки (m). Показателем достоверности являлось соответствие значений $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Фармакотерапия / Pharmacotherapy

В процессе анализа фармакотерапии ХГС для исследуемой выборки было установлено три варианта назначаемых схем по количеству компонентов: монотерапия (8,42% случаев), двойная (76,84%) и тройная (14,74%) терапия. В качестве первой линии терапии использовалось 12 вариантов схем в зависимости от генотипической принадлежности идентифицированного ВГС, распределение представлено на рисунке 1.

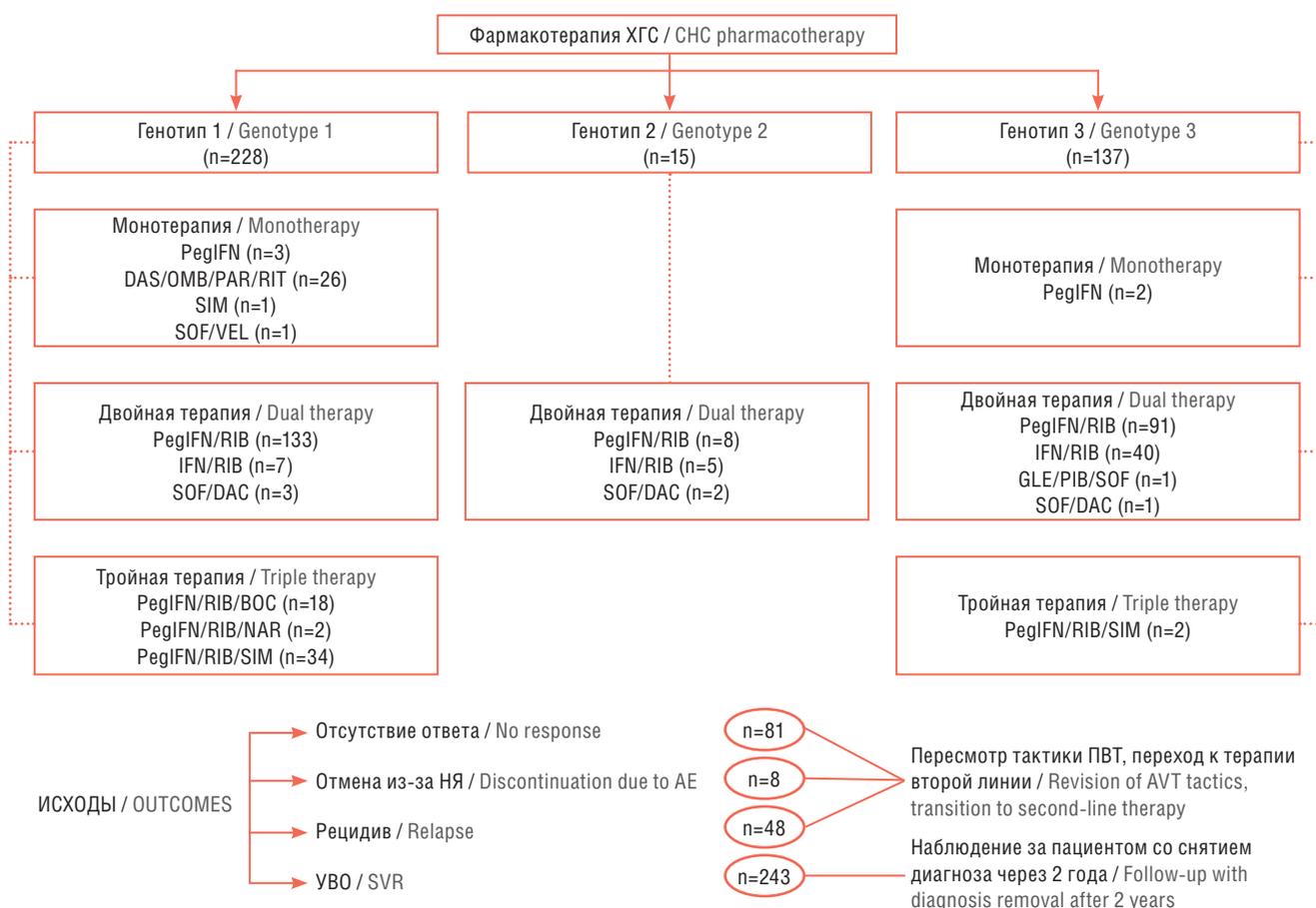


Рисунок 1. Схема вариативности противовирусной терапии первой линии хронического гепатита С для пациентов исследуемой выборки.

ХГС – хронический гепатит С; НЯ – нежелательное явление; УВО – устойчивый вирусологический ответ; ПВТ – противовирусная терапия; PegIFN (англ. pegylated interferon) – пегилированный интерферон; DAS (англ. dasabuvir) – дасабувир; OMB (англ. ombitasvir) – омбитасвир; PAR (англ. paritaprevir) – паритапревир; RIT (англ. ritonavir) – ритонавир; SIM (англ. simeprevir) – симепревир; SOF (англ. sofosbuvir) – софосбувир; VEL (англ. velpatasvir) – велпатасвир; IFN (англ. interferon) – интерферон; RIB (англ. ribavirin) – рибавирин; DAC (англ. daclatasvir) – даклатасвир; BOC (англ. boceprevir) – боцепревир; NAR (англ. narlaprevir) – нарлапревир; GLE (англ. glecaprevir) – глекапревир; PIB (англ. pibrentasvir) – пибрентасвир

Figure 1. Scheme of variability of first line antiviral therapy for chronic hepatitis C in patients of the study sample.

CHC – chronic hepatitis C; AE – adverse event; SVR – sustained virologic response; AVT – antiviral therapy; PegIFN – pegylated interferon; DAS – dasabuvir; OMB – ombitasvir; PAR – paritaprevir; RIT – ritonavir; SIM – simeprevir; SOF – sofosbuvir; VEL – velpatasvir; IFN – interferon; RIB – ribavirin; DAC – daclatasvir; BOC – boceprevir; NAR – narlaprevir; GLE – glecaprevir; PIB – pibrentasvir

В состав первой линии вошли ЛП следующих групп по анатомо-терапевтической-химической классификации: L03AB Интерфероны, J05AE Ингибиторы протеаз, J05AB Нуклеозиды и нуклеотиды, J05AP Противовирусные средства для лечения гепатита С, J05AX Прочие противовирусные препараты. Наиболее часто назначалась двойная схема, в состав которой входила комбинация «пегилированный интерферон + рибавирин» – 61,05% случаев. Сочетание «интерферон + нуклеотид/нуклеозид» активно использовалось в анализируемый период благодаря экономической, физической доступности и клинически доказанной эффективности в качестве пангенотипной схемы [24].

Частота назначения рибавирина связана с его адьювантным действием в составе схем ПВТ, в качестве монотерапии использование данного ЛП не представляется возможным ввиду недостаточно эффективного воздействия на патогенез воспалительного процесса.

В процессе проведения фармакотерапии первой линии у 21,32% пациентов прием схемы был досрочно остановлен по причине отсутствия ответа на ПВТ и у 2,11% – из-за возникших нежелательных явлений (НЯ) (табл. 2).

В результате проведенной терапии в исследуемой выборке 63,69% пациентов достигли УВО. Рецидив заболевания, отсутствие ответа и преждевременная отмена из-за НЯ отмечены в 12,88%, 21,32% и 2,11% случаев соответственно. Наиболее часто в рамках первой линии терапии НЯ встречались при назначении схемы «пегилированный интерферон + рибавирин» – в 3,13% случаев. Важным аспектом является возможность перехода пациента из состояния УВО в рецидив, поэтому диагноз снимается при стабильных периодических лабораторных и клинических исследованиях с доказанным отсутствием роста титра ВГС на протяжении 2 лет.

Анализ «затраты-эффективность» / Cost-effectiveness analysis

Следующим этапом работы была оценка затрат на ПВТ первой линии для исследуемой выборки. Анализ проводили на основе зарегистрированных цен на 2019 г. с учетом налога на добавленную стоимость и средневзвешенной оптовой надбавки. Ввиду схожего действия интерфероны, пегилированные интерфероны и цепегилированный интерферон различных торговых наименований были объединены в группу интерферонов. Результаты анализа средней курсовой стоимости ПВТ в зависимости от степени фиброза печени отражены в таблице 3.

На фармакотерапию первой линии исследуемой когорты пациентов за рассматриваемый период было затрачено 142 450 414,91 руб. Анализ потребления и распределения удельного веса ЛП в стоимостных затратах представлен в таблице 4.

Проведенный анализ позволил установить, что наибольший объем в структуре потребления по частоте назначения занимает рибавирин, что объясняется его присутствием в схемах ПВТ в качестве аддитивного средства. Превалирующее количество назначений группы L03AB Интерфероны (45,67%) и их доля в стоимостном выражении (41,12%) коррелируют с парадигмой лечения в изучаемый период. Также отслеживается тенденция по переходу на ПППД. По результатам анализа можно сделать вывод о высокой стоимости безинтерфероновых схем при значительно низкой доле в назначениях.

Важно отметить, что ключевым аспектом в определении схемы терапии и формировании итоговой стоимости является степень фиброза печени. Так, затраты на ПВТ первой линии на 1 пациента со степенью фиброза F0–F3 по шкале METAVIR в среднем составили 372 847,07 руб. с результатом достижения УВО без рецидива заболевания в 66% случаев, а на 1 больного с поражением

Таблица 2. Первая линия противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С в исследуемой выборке (n=380)

Table 2. The first line antiviral therapy for chronic viral hepatitis C in the study sample (n=380)

МНН / INN	Число назначений, n (%) / Number of prescriptions, n (%)	Достижение УВО, % / SVR achievement, %	Рецидив, % / Relapse, %	Отмена из-за НЯ, % / Discontinuation due to AE, %	Отсутствие ответа, % / No response, %
<i>Монотерапия / Monotherapy</i>					
PegIFN	5 (1,31)	0,00	0,52	0,00	0,79
SIM	1 (0,26)	0,26	0,00	0,00	0,00
DAS + OMB/PAR/RIT	26 (6,84)	6,58	0,00	0,00	0,26
SOF/VEL	1 (0,26)	0,26	0,00	0,00	0,00
<i>Двойная терапия / Dual therapy</i>					
PegIFN + RIB	232 (61,07)	36,59	8,68	1,32	14,48
IFN + RIB	52 (13,68)	8,42	2,37	0,00	2,89
SOF + DAC	6 (1,58)	1,32	0,26	0,00	0,00
GLE/PIB + SOF	1 (0,26)	0,00	0,00	0,00	0,26
<i>Тройная терапия / Triple therapy</i>					
PegIFN + RIB + SIM	36 (9,47)	6,84	1,05	0,00	1,58
PegIFN + RIB + BOC	18 (4,74)	2,89	0,00	0,79	1,06
PegIFN + RIB + NAR	2 (0,53)	0,53	0,00	0,00	0,00

Примечание. МНН – международное непатентованное наименование; УВО – устойчивый вирусологический ответ; НЯ – нежелательные явления; PegIFN (англ. pegylated interferon) – пегилированный интерферон; SIM (англ. simeprevir) – симепревир; DAS (англ. dasabuvir) – дасабувир; OMB (англ. ombitasvir) – омбитасвир; PAR (англ. paritaprevir) – паритапревир; RIT (англ. ritonavir) – ритонавир; SOF (англ. sofosbuvir) – софосбувир; VEL (англ. velpatasvir) – велпатасвир; IFN (англ. interferon) – интерферон; RIB (англ. ribavirin) – рибавирин; DAC (англ. daclatasvir) – даклатасвир; GLE (англ. glecaprevir) – глекапревир; PIB (англ. pibrentasvir) – пибрентасвир; BOC (англ. boceprevir) – боцепревир; NAR (англ. narlaprevir) – нарлапревир.

Note. INN – international nonproprietary name; SVR – sustained virologic response; AE – adverse event; PegIFN – pegylated interferon; SIM – simeprevir; DAS – dasabuvir; OMB – ombitasvir; PAR – paritaprevir; RIT – ritonavir; SOF – sofosbuvir; VEL – velpatasvir; IFN – interferon; RIB – ribavirin; DAC – daclatasvir; GLE – glecaprevir; PIB – pibrentasvir; BOC – boceprevir; NAR – narlaprevir.

Таблица 3. Результаты анализа средней курсовой стоимости первой линии противовирусной терапии хронического гепатита С в зависимости от степени фиброза

Table 3. Results of the analysis of mean cost of the first line antiviral therapy course for chronic hepatitis C, depending on the fibrosis degree

МНН / INN	Средняя стоимость курса, руб. / Mean course cost, rub.	
	Степени F0-F3 / F0-F3 degrees	Степень F4 / F4 degree
<i>Монотерапия / Monotherapy</i>		
IFN	219 365,18	90 099,11
SIM	413 333,34	–
DAS + OMB/PAR/RIT	575 943,81	549 764,55
SOF/VEL	501 696,42	–
<i>Двойная терапия / Dual therapy</i>		
IFN + RIB	206 554,46	237 536,04
SOF + DAC	768 028,81	640 024,01
GLE/PIB + SOF	–	699 608,04
<i>Тройная терапия / Triple therapy</i>		
IFN + RIB + SIM	750 034,83	–
IFN + RIB + BOC	1 899 189,32	15 512 333,54
IFN + RIB + NAR	334 079,99	–
Среднее значение / Mean value	629 802,91	2 954 894,22

Примечание. МНН – международное непатентованное наименование; IFN (англ. interferon) – интерферон; SIM (англ. simeprevir) – симепревир; DAS (англ. dasabuvir) – дасабувир; OMB (англ. ombitasvir) – омбитасвир; PAR (англ. paritaprevir) – паритапревир; RIT (англ. ritonavir) – ритонавир; SOF (англ. sofosbuvir) – софосбувир; VEL (англ. velpatasvir) – велпатасвир; RIB (англ. ribavirin) – рибавирин; DAC (англ. daclatasvir) – даклатасвир; GLE (англ. glecaprevir) – глекапревир; PIB (англ. pibrentasvir) – пибрентасвир; BOC (англ. boceprevir) – боцепревир; NAR (англ. narlaprevir) – нарлапревир.

Note. INN – international nonproprietary name; IFN – interferon; SIM – simeprevir; DAS – dasabuvir; OMB – ombitasvir; PAR – paritaprevir; RIT – ritonavir; SOF – sofosbuvir; VEL – velpatasvir; RIB – ribavirin; DAC – daclatasvir; GLE – glecaprevir; PIB – pibrentasvir; BOC – boceprevir; NAR – narlaprevir.

печени F4 – 398 464,73 руб. (45,16% соответственно). Это доказывает повышение средней стоимости достижения УВО при более низких показателях результативности терапии у пациента с циррозом по сравнению с больными, обладающими более легкой степенью поражения печени.

По результатам расчета коэффициента CER установлено, что максимальной степенью клинической эффективности у пациентов с отсутствием цирроза печени обладала схема «симепревир + интерферон/рибавирин/нарлапревир» (табл. 5).

Полученные данные позволяют сделать вывод об оптимальности применения комбинации «интерферон + рибавирин» для пациентов с повреждением печени F0–F3 степеней по шкале METAVIR. Следует отметить высокую роль побочных реакций в приверженности больных терапии. В случае интерфероновых схем высока доля отказов от продолжения терапии или отмены курса ввиду НЯ. Следующим по приоритету использования исходя из рассчитанного CER является симепревир, который был снят с регистрации в Российской Федерации 30 декабря 2020 г. [17].

Высокой долей успешно пролеченных пациентов обладает комбинированный ЛП на основе дасабувира, омбитасвира, паритапревира и ритонавира, для которых CER составил 606 256,64 руб. на 1 курс терапии, приводящий к УВО в 95% случаев.

Установлено, что лучшим показателем CER для пациентов с ХГС и циррозом печени обладала схема терапии «дасабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир» – 549 764,55 руб. на 1 курс.

Анализ чувствительности / Sensitivity analysis

С целью демонстрации надежности результатов проведен многокомпонентный однофакторный анализ чувствительности, который позволил определить параметры, оказывающие наибольшее влияние на значение CER. Варьирующим компонентом являлась

цена на ЛП, рассматривались ее колебания на $\pm 10\%$ (табл. 6). В результате установлена достаточно высокая степень надежности.

ОБСУЖДЕНИЕ / DISCUSSION

Выбор фармакотерапевтических методов в соответствии с результатами расчетов CER позволяет уменьшить затраты на лечение при высокой степени его эффективности [9, 10].

Полученные данные подтверждают повышение уровня финансовой нагрузки на бюджет в связи с поздним началом терапии пациентов с ХГС. При наличии у больного поврежденной печени степени F4 по шкале METAVIR средняя стоимость первой линии терапии возрастает на 369,18%. Максимальная величина затрат на лечение исследуемой выборки зафиксирована при использовании тройной схемы, включающей интерферон, рибавирин и боцепревир. Следует отметить, что боцепревир применялся для ПВТ анализируемой выборки больных с 2011 по 2016 гг., в 2015 г. он был отозван с фармацевтического рынка правообладателем ввиду наличия новых, более эффективных ПППД с отменой регистрации в августе 2017 г. [17]. Схема «интерферон + рибавирин + боцепревир» несет сопоставимую нагрузку на бюджет независимо от степени фиброза печени. Самыми доступными терапевтическими вариантами для больных без цирроза стали монотерапия интерфероном и двойная терапия комбинацией «интерферон + рибавирин».

Результаты настоящего ретроспективного исследования коррелируют с ранее опубликованными данными российских и зарубежных ученых в разрезе безопасности и эффективности применения анализируемых схем ПВТ ХГС. Так, несостоятельность монотерапии интерфероном и комбинацией «интерферон + рибавирин», в т.ч. у пациентов с повреждением печени F4, была описана в ряде работ. В бельгийском исследовании IV фазы по

Таблица 4. Анализ структуры потребления лекарственных средств первой линии противовирусной терапии хронического гепатита С

Table 4. Analysis of drug consumption structure in the first line antiviral therapy for chronic hepatitis C

Группа АТХ / ATC group	МНН / INN	Частота назначения, % / Rate of prescriptions, %	Доля в стоимостных затратах, % / Share in costs, %
J05AE Ингибиторы протеаз / J05AE Protease Inhibitors	NAR	0,25	0,34
	SIM	4,58	16,30
	BOC	2,23	21,44
L03AB Интерфероны / L03AB Interferons	PegIFN alfa-2b	14,36	8,91
	PegIFN alfa-2a	16,58	24,61
	CepegIFN alfa-2b	8,04	4,61
	IFN alfa-2b	1,24	0,15
	IFN alfa-2a	4,46	1,74
	IFN alfa	1,11	1,19
J05AB Нуклеозиды и нуклеотиды / J05AB Nucleosides and nucleotides	RIB	42,08	6,42
J05AP Противовирусные средства для лечения гепатита С / J05AP Antiviral agents for the treatment of hepatitis C	GLE/PIB	0,12	0,22
	SOF/VEL	0,12	0,26
J05AX Прочие противовирусные препараты / J05AX Other antiviral drugs	DAC	0,74	1,15
	SOF	0,87	2,24
	DAS + OMB/PAR/RIT	3,22	10,42
Всего / Total		100,00	100,00

Примечание. АТХ – анатомо-терапевтическо-химическая классификация; МНН – международное непатентованное наименование; NAR (англ. narlaprevir) – нарлапревир; SIM (англ. simeprevir) – симепревир; BOC (англ. boceprevir) – боцепревир; PegIFN alfa-2b (англ. pegylated interferon alfa-2b) – пегилированный интерферон альфа-2b; PegIFN alfa-2a (англ. pegylated interferon alfa-2a) – пегилированный интерферон альфа-2a; CepegIFN alfa-2b (англ. cepegylated interferon alfa-2b) – цеpegилированный интерферон альфа-2b; IFN alfa-2b (англ. interferon alfa-2b) – интерферон альфа-2b; IFN alfa-2a (англ. interferon alfa-2a) – интерферон альфа-2a; IFN alfa (англ. interferon alfa) – интерферон альфа; RIB (англ. ribavirin) – рибавирин; GLE (англ. glecaprevir) – глекапревир; PIB (англ. pibrentasvir) – пибрентасвир; SOF (англ. sofosbuvir) – софосбувир; VEL (англ. velpatasvir) – велпатасвир; DAC (англ. daclatasvir) – даклатасвир; DAS (англ. dasabuvir) – дасабувир; OMB (англ. ombitasvir) – омбитасвир; PAR (англ. paritaprevir) – паритапревир; RIT (англ. ritonavir) – ритонавир.

Note. ATC – anatomical-therapeutic-chemical classification; INN – international nonproprietary name; NAR – narlaprevir; SIM – simeprevir; BOC – boceprevir; PegIFN alfa-2b – pegylated interferon alfa-2b; PegIFN alfa-2a – pegylated interferon alfa-2a; CepegIFN alfa-2b – cepegylated interferon alfa-2b; IFN alfa-2b – interferon alfa-2b; IFN alfa-2a – interferon alfa-2a; IFN alfa – interferon alfa; RIB – ribavirin; GLE – glecaprevir; PIB – pibrentasvir; SOF – sofosbuvir; VEL – velpatasvir; DAC – daclatasvir; DAS – dasabuvir; OMB – ombitasvir; PAR – paritaprevir; RIT – ritonavir.

Таблица 5. Результаты анализа «затраты–эффективность» различных схем противовирусной терапии хронического гепатита С в зависимости от степени цирроза печени

Table 5. The results of the cost-effectiveness analysis of various antiviral therapy regimens for chronic hepatitis C, depending on liver cirrhosis degree

МНН / INN	Средняя стоимость курса, руб. / Mean course cost, rub.		Клиническая эффективность, % / Clinical effectiveness, %		CER, руб. / CER, rub.	
	F0-F3	F4	F0-F3	F4	F0-F3	F4
IFN	225 247,77	90 099,11	0	0	–	–
SIM	413 333,34	–	100	–	413 333,34	–
DAS + OMB/PAR/RIT	575 943,81	549 764,55	95	100	606 256,64	549 764,55
SOF/VEL	501 696,42	–	80	–	627 120,52	–
IFN + RIB	206 554,46	237 536,04	63	30	327 864,22	791 786,80
SOF + DAC	768 028,81	640 024,01	80	100	960 036,01	640 024,01
IFN + RIB + SIM	740 934,79	–	73	–	1 014 979,16	–
IFN + RIB + BOC	1 899 189,32	1 512 333,54	63	50	3 014 586,22	3 024 667,08
IFN + RIB + NAR	334 079,99	–	100	–	334 079,99	–
GLE/PIB + SOF	–	699 608,04	–	0	–	–

Примечание. МНН – международное непатентованное наименование; CER (англ. cost-effectiveness ratio) – коэффициент «затраты–эффективность»; IFN (англ. interferon) – интерферон; SIM (англ. simeprevir) – симепревир; DAS (англ. dasabuvir) – дасабувир; OMB (англ. ombitasvir) – омбитасвир; PAR (англ. paritaprevir) – паритапревир; RIT (англ. ritonavir) – ритонавир; SOF (англ. sofosbuvir) – софосбувир; VEL (англ. velpatasvir) – велпатасвир; RIB (англ. ribavirin) – рибавирин; DAC (англ. daclatasvir) – даклатасвир; BOC (англ. boceprevir) – боцепревир; NAR (англ. narlaprevir) – нарлапревир; GLE (англ. glecaprevir) – глекапревир; PIB (англ. pibrentasvir) – пибрентасвир.

Note. INN – international nonproprietary name; CER – cost-effectiveness ratio; IFN – interferon; SIM – simeprevir; DAS – dasabuvir; OMB – ombitasvir; PAR – paritaprevir; RIT – ritonavir; SOF – sofosbuvir; VEL – velpatasvir; RIB – ribavirin; DAC – daclatasvir; BOC – boceprevir; NAR – narlaprevir; GLE – glecaprevir; PIB – pibrentasvir.

Таблица 6. Результаты однофакторного анализа чувствительности коэффициента «затраты–эффективность» (англ. cost-effectiveness ratio, CER)

Table 6. Results of one way analysis of cost-effectiveness ratio (CER) sensitivity

МНН / INN	Диапазон изменения цены, % / Range of price changes, %	CER, руб. / CER, rub.			
		DAS + OMB/PAR/RIT	IFN + RIB	SOF + DAC	IFN + RIB + BOC
DAS + OMB/PAR/RIT	10	604 741,01	791 786,80	640 024,01	3 024 667,08
	-10	494 788,10	791 786,80	640 024,01	3 024 667,08
IFN	10	549 764,55	861 230,48	640 024,01	3 045 997,00
	-10	549 764,55	722 343,11	640 024,01	3 003 337,18
RIB	10	549 764,55	801 521,79	640 024,01	3 028 207,08
	-10	549 764,55	782 051,80	640 024,01	3 021 127,09
SOF	10	549 764,55	791 786,80	681 604,01	3 024 667,08
	-10	549 764,55	791 786,80	598 444,01	3 024 667,08
DAC	10	549 764,55	791 786,80	662 446,41	3 024 667,08
	-10	549 764,55	791 786,80	617 601,61	3 024 667,08
BOC	10	549 764,55	791 786,80	640 024,01	3 302 263,89
	-10	549 764,55	791 786,80	640 024,01	2 747 070,29

Примечание. МНН – международное непатентованное наименование; DAS (англ. dasabuvir) – дасабувир; OMB (англ. ombitasvir) – омбитасвир; PAR (англ. paritaprevir) – паритапревир; RIT (англ. ritonavir) – ритонавир; IFN (англ. interferon) – интерферон; RIB (англ. ribavirin) – рибавирин; SOF (англ. sofosbuvir) – софосбувир; DAC (англ. daclatasvir) – даклатасвир; BOC (англ. boceprevir) – боцепревир.

Note. INN – international nonproprietary name; DAS – dasabuvir; OMB – ombitasvir; PAR – paritaprevir; RIT – ritonavir; IFN – interferon; RIB – ribavirin; SOF – sofosbuvir; DAC – daclatasvir; BOC – boceprevir.

оценке фармакотерапевтической эффективности терапии комбинацией «пегилированный интерферон + рибавирин» доля пациентов с повреждением печени F2–F4 по шкале METAVIR, достигших УВО, оказалась на 10% ниже, чем в группе больных с фиброзом F0–F1 степеней: 30% и 43% соответственно [25]. M.W. Fried et al. показали достижение УВО у когорты из 1121 пациента на фоне терапии пегилированным интерфероном и рибавирином в 43% случаев [26]. A. Iacobellis et al. продемонстрировали достижение УВО в исследуемой выборке на уровне 22% для пациентов с циррозом печени [27]. Систематический обзор M. Vegepueg по оценке эффективности комбинации «пегилированный интерферон + рибавирин» при рецидивирующем гепатите С показал частоту достижения УВО в диапазоне от 8% до 50% (в среднем 30,2%), при этом отмечено прекращение лечения в 27,6% случаев из-за возникновения серьезных НЯ [28]. J.G. McNutchison et al. в многоцентровом исследовании с участием 3070 пациентов с ХГС установили, что при терапии пегилированным интерфероном и рибавирином уровня УВО достигли 39,8% (при использовании стандартной дозы) и 38% (схема с низкодозированным интерфероном) больных [31].

Следует выделить ряд исследований, в которых отмечался высокий уровень НЯ, способствовавший отмене терапии или снижению доз применяемых ЛП. В анализе результатов двух мультицентровых проспективных открытых несравнительных клинических исследований К.В. Жданов и др. показали наличие НЯ у 30,9% выборки на фоне терапии пегилированным интерфероном и рибавирином с дальнейшей необходимостью снижения доз ЛП в 8,8% и 5% случаев для рибавирина и пегилированного интерферона соответственно [30]. В исследовании В.М. Борзунова и др. при терапии 45 пациентов с ХГС комбинацией «пегилированный интерферон + рибавирин» выявлена клинически выраженная рибавирин-индуцированная анемия в 53,3% случаев [31].

Как показывает наше исследование, а также опубликованные данные других авторов, переход к применению ПППД для терапии гепатита С сопряжен с увеличением эффективности на фоне более низкой частоты развития НЯ [24, 32–36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Проведенный анализ позволил установить доминирующую позицию в назначениях группы J05AB Нуклеозиды и нуклеотиды и в стоимостном выражении – группы L03AB Интерфероны (35,42% случаев). Наиболее часто назначаемой была двойная схема, в состав которой входила комбинация «пегилированный интерферон + рибавирин» (61,05%). Высокая частота назначения интерфероновых схем в качестве ПВТ сопровождалась достаточно низкими показателями достижения УВО (63,69%), большим количеством случаев рецидивов заболевания (12,88%), а также отсутствия ответа (21,32%) и преждевременной отмены терапии из-за НЯ (2,11%).

Установлено, что при позднем начале терапии при значительном морфологическом повреждении печени (F4 по шкале METAVIR) значительно возрастает стоимость достижения УВО у 1 пациента (на 369,18%). Проведенный фармакоэкономический анализ «затраты–эффективность» позволил подтвердить, что лучшим показателем CER обладает комбинированный ЛП (дасабувир + омбитасвир/паритапревир/ритонавир), что коррелирует с текущими тенденциями по уменьшению доли назначений интерфероновых схем в пользу ПППД.

В рамках снижения затрат на рациональную ПВТ исследуемой нозологии необходима оптимизация ассортимента и объема закупаемых позиций, что дополнительно приведет к увеличению эффективности фармакотерапии.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Всемирная организация здравоохранения. Гепатит С. Основные факты. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c> (дата обращения 14.05.2023).
2. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации в 2022 году». URL: https://www.gospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=25076 (дата обращения 10.05.2023).
3. Всемирная организация здравоохранения. Глобальная стратегия сектора здравоохранения по вирусному гепатиту на 2016–2021: на пути к ликвидации вирусного гепатита. URL: <https://iris.who.int/handle/10665/250042> (дата обращения 10.05.2023).
4. World Health Organization. Report of the WHO global partners' meeting on hepatitis elimination. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-global-partners-meeting-on-hepatitis-elimination> (дата обращения 14.05.2023).
5. Послание Президента РФ В.В. Путина Федеральному Собранию РФ от 21.04.2021. URL: <https://base.garant.ru/400665472/> (дата обращения 14.05.2023).
6. Всемирная организация здравоохранения. Новые рекомендации в обновленном руководстве ВОЗ по скринингу, оказанию медицинской помощи и лечению лиц с хронической инфекцией гепатита С. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204452/WHO_HIV_2016.01_rus.pdf;jsessionid=E4710F01B411CE027D3C36831FD4AAFD?sequence=5 (дата обращения 14.05.2023).
7. Всемирная организация здравоохранения. Руководство по оказанию помощи и лечению при хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С. URL: <https://www.who.int/europe/ru/publications/i/item/9789241550345> (дата обращения 14.05.2023).
8. Клинические рекомендации. Хронический вирусный гепатит С. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/516_2 (дата обращения 14.05.2023).
9. Zheng Y., Ying M., Zhou Y., et al. Global burden and changing trend of hepatitis C virus infection in HIV-positive and HIV-negative MSM: a systematic review and meta-analysis. *Front Med*. 2021; 8: 774793. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.774793>.
10. Mbagi D.S., Kenmoe S., Biko J.N., et al. Global prevalence of occult hepatitis C virus: a systematic review and meta-analysis. *World J Methodol*. 2022; 12 (3): 179–90. <https://doi.org/10.5662/wjm.v12.i3.179>.
11. Наркевич И.А., Немятых О.Д., Сиукаева Д.Д. и др. Многовекторный анализ рынка лекарственных средств, применяемых для терапии гепатита С. *Формулы фармации*. 2020; 2 (4): 8–17. <https://doi.org/10.17816/phf49892>.
12. Цитлинон Е.А., Наркевич И.А., Немятых О.Д. и др. Структурный анализ продаж лекарственных препаратов, применяемых для терапии хронического гепатита С, на российском рынке. *Ремедиум*. 2021; 3: 28–34. <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2021-2-28-34>.
13. Lefkowitz J.H. Liver biopsy assessment in chronic hepatitis. *Arch Med Res*. 2007; 38 (6): 634–43. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2006.08.005>.
14. Сиукаева Д.Д., Наркевич И.А., Тимченко В.Н. и др. Исследование структуры потребления лекарственных препаратов в условиях стационарного лечения детей с внебольничной пневмонией. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2018; 11 (3): 8–12. <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2018.11.3-008-012>.
15. Наркевич И.А., Тимченко В.Н., Немятых О.Д. и др. Оценка структуры потребления лекарственных препаратов в условиях стационарного лечения детей, больных ОРВИ. *Детские инфекции*. 2020; 19 (2): 47–51. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-2-47-51>.
16. Наркевич И.А., Немятых О.Д., Медведева Д.М. и др. Анализ потребления антиретровирусных лекарственных препаратов в Республике Казахстан. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2022; 2: 22–32. <https://doi.org/10.17116/medtech20224402122>.
17. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx/> (дата обращения 24.04.2023).
18. Кубаева М.Б., Гущина Ю.Ш. Фармакоэкономический анализ стоимости антиретровирусных препаратов, применяемых в терапии ВИЧ-инфицированных пациентов. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2017; 10 (2): 41–3. <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2017.10.2.041-043>.
19. Решетько О.В., Фурман Н.В., Колоколов О.В. и др. Анализ «затраты–эффективность» тромболитической терапии ишемического инсульта в реальной клинической практике. *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2018; 6 (4): 5–9. <https://doi.org/10.30809/phe.4.2018.1>.
20. Ягудина, Р.И., Куликов А.Ю., Серпик В.Г. и др. Фармакоэкономическая оценка применения секукинумаба как препарата первой линии ГИБП у пациентов с псориазом. *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2018; 6 (4): 20–8. <https://doi.org/10.30809/phe.4.2018.3>.
21. Куликов А.Ю., Почуприна А.А., Голтни Д. Фармакоэкономическая оценка применения абатацепта в сравнении с адалимумабом на основе анализа «затраты–эффективность» у взрослых пациентов с ревматоидным артритом. *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2015; 3 (3): 25–30. <https://doi.org/10.30809/phe.3.2015.8>.
22. Серпик В.Г., Куликов А.Ю., Глобин М.В., Литвинова А.А. Валидация фармакоэкономической модели анализа «затраты–эффективность» применения лекарственного препарата инсулин деглудек (Тресиба®) в сравнении с препаратом инсулин гларгин 300 ед/мл в лечении сахарного диабета второго типа на территории Российской Федерации. *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2021; 9 (3): 11–7. <https://doi.org/10.30809/phe.3.2021.2>.
23. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Новиков И.В. Современная методология анализа чувствительности в фармакоэкономических исследованиях. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2010; 3 (4): 8–12.
24. Кузнецов Н.И., Романова Е.С., Старцева Г.Ю. Современные принципы противовирусной терапии гепатита С. *Российский семейный врач*. 2018; 22 (3): 23–7. <https://doi.org/10.17816/RFD2018323-27>.
25. Bourgeois S., Deltenre P., Delwaide J., et al. A non-interventional phase IV Belgian survey to assess the antiviral effectiveness of pegylated interferon-alpha-2b and ribavirin treatment according to the stage of liver fibrosis in previously untreated patients with genotype 1/4/5/6 chronic hepatitis C (PRACTICE). *Acta Gastroenterol Belg*. 2014; 77 (4): 393–400.
26. Fried M.W., Shiffman M.L., Reddy K.R., et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002; 347 (13): 975–82. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020047>.
27. Iacobellis A., Ippolito A., Andriulli A. Antiviral therapy in hepatitis C virus cirrhotic patients in compensated and decompensated condition. *World J Gastroenterol*. 2008; 14 (42): 6467–72. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.6467>.
28. Berenguer M. Systematic review of the treatment of established recurrent hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin. *J Hepatol*. 2008; 49 (2): 274–87. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.05.002>.
29. McHutchison J.G., Lawitz E.J., Shiffman M.L., et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2009; 361 (6): 580–93. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808010>.
30. Жданов К.В., Бакулин И.Г., Гусев Д.А. и др. Эффективность и безопасность комбинации рибавирина и пегилированного интерферона альфа-2а у пациентов с хроническим гепатитом С: результаты двух мультицентровых, проспективных, открытых, несравни-

тельных клинических исследований. *Журнал инфектологии*. 2017; 9 (4): 59–68. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-4-59-68>.

31. Борзунов В.М., Удилов В.С., Русяков Д.В. Эффективность комбинированной противовирусной терапии хронического гепатита с пегелированным интерфероном альфа2а и рибавирином и снижение дозы рибавирина или применение эритропозтина при развитии анемии. *Фундаментальные исследования*. 2011; 10-1: 37–41.

32. Макашова В.В., Омарова Х.Г., Понежева Ж.Б. Эффективность препаратов прямого противовирусного действия у больных хроническим гепатитом С. *Евразийский союз ученых*. 2019; 1 (65): 47–9. <https://doi.org/10.31618/ESU.2413-9335.2019.1.65.257>.

33. Perlin C.M., Groto A.D., Perlin G.O., Bolson Salamanca M.A. Hepatitis C: review of the drugs used for treatment. *Rev Med (São Paulo)*. 2019; 98 (5): 341–8. <http://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v98i5p341-348>.

REFERENCES:

1. World Health Organization. Hepatitis C. Key facts. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c> (accessed 14.05.2023).

2. Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being. State Report “On current sanitary and epidemiological welfare of the population of the Russian Federation in 2022”. Available at: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=25076 (in Russ.) (accessed 10.05.2023).

3. World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. Towards ending viral hepatitis. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HIV-2016.06> (accessed 10.05.2023).

4. World Health Organization. Report of the WHO global partners' meeting on hepatitis elimination. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-global-partners-meeting-on-hepatitis-elimination> (accessed 14.05.2023).

5. Message of the President of the RF V.V. Putin to the Federal Assembly of the RF of 21.04.2021. Available at: <https://base.garant.ru/400665472/> (in Russ.) (accessed 14.05.2023).

6. World Health Organization. New recommendations in the updated WHO guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/new-recommendations-in-the-updated-who-guidelines-for-the-screening-care-and-treatment-of-persons-with-chronic-hepatitis-c-infection> (accessed 14.05.2023).

7. World Health Organization. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. Available at: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789241550345> (accessed 14.05.2023).

8. Clinical guidelines. Chronic viral hepatitis C. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/516_2 (in Russ.) (accessed 14.05.2023).

9. Zheng Y., Ying M., Zhou Y., et al. Global burden and changing trend of hepatitis C virus infection in HIV-positive and HIV-negative MSM: a systematic review and meta-analysis. *Front Med*. 2021; 8: 774793. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.774793>.

10. Mbagi D.S., Kenmoe S., Bikoi J.N., et al. Global prevalence of occult hepatitis C virus: a systematic review and meta-analysis. *World J Methodol*. 2022; 12 (3): 179–90. <https://doi.org/10.5662/wjm.v12.i3.179>.

11. Narkevich I.A., Nemyatykh O.D., Siukaeva D.D., et al. Multi-vector analysis of the market for drugs used to treat hepatitis C. *Pharmacy Formulas*. 2020; 2 (4): 8–17 (in Russ.). <https://doi.org/10.17816/phf49892>.

12. Tsitlionok E.A., Narkevich I.A., Nemyatykh O.D., et al. A structural analysis of sales of drugs for the treatment of chronic hepatitis C in the Russian market. *Remedium*. 2021; 3: 28–34 (in Russ.). <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2021-2-28-34>.

13. Lefkowitz J.H. Liver biopsy assessment in chronic hepatitis. *Arch Med Res*. 2007; 38 (6): 634–43. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2006.08.005>.

14. Siukaeva D.D., Narkevich I.A., Timchenko V.N., et al. Use of

medications in children hospitalized with community-acquired pneumonia. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2018; 11 (3): 8–12 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2018.11.3-008-012>.

15. Narkevich I.A., Timchenko V.N., Nemyatykh O.D., et al. Assessment of consumption of medicines of drugs in conditions of stationary treatment children with acute respiratory viral infections. *Children Infections*. 2020; 19 (2): 47–51 (in Russ.). <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-2-47-51>.

16. Narkevich I.A., Nemyatykh O.D., Medvedeva D.M., et al. Consumption of antiretroviral drugs in the Republic of Kazakhstan. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2022; 2: 22–32 (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/medtech20224402122>.

17. State Register of Medicines. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx/> (in Russ.) (accessed 24.04.2023).

18. Kubaeva M.B., Guchshina Y.S. Costs of antiretroviral drugs used in the therapy of hiv-infected patients: a pharmacoeconomic analysis. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2017; 10 (2): 41–3 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2017.10.2.041-043>.

19. Reshetko O.V., Furman N.V., Kolokolov O.V., et al. Cost-effectiveness analysis of thrombolytic therapy for ischemic stroke in real-life clinical practice. *Pharmacoeconomics: Theory and Practice*. 2018; 6 (4): 5–9 (in Russ.). <https://doi.org/10.30809/phe.4.2018.1>.

20. Yagudina R.I., Kulikov A.Yu., Serpik V.G., et al. Pharmacoeconomic evaluation of secukinumab use as a first-line biologic in patients with psoriatic arthritis. *Pharmacoeconomics: Theory and Practice*. 2018; 6 (4): 20–8 (in Russ.). <https://doi.org/10.30809/phe.4.2018.3>.

21. Kulikov A.Yu., Pochuprina A.A., Gaultney J. The cost-effectiveness of abatacept compared to adalimumab for adult patients with rheumatoid arthritis in the Russian Federation. *Pharmacoeconomics: Theory and Practice*. 2015; 3 (3): 25–30 (in Russ.). <https://doi.org/10.30809/phe.3.2015.8>.

22. Serpik V.G., Kulikov A.Yu., Globin M.V., Litvinova A.A. Validation of the pharmacoeconomic model of cost-effectiveness analysis of insulin degludec (Tresiba®) in comparison with the insulin glargine u300 in the treatment of type 2 diabetes mellitus in the Russian Federation. *Pharmacoeconomics: Theory and Practice*. 2021; 9 (3): 11–7 (in Russ.). <https://doi.org/10.30809/phe.3.2021.2>.

23. Yagudina R.L., Kulikov A.Yu., Novikov I.V. Modern methodology of sensitivity analysis in pharmacoeconomic studies. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2010; 3 (4): 8–12 (in Russ.).

24. Kuznetsov N.I., Romanova E.S., Startseva G.Y. Modern principles of anti-viral therapy of hepatitis C. *Russian Family Doctor*. 2018; 22 (3): 23–7 (in Russ.). <https://doi.org/10.17816/RFD2018323-27>.

25. Bourgeois S., Deltenre P., Delwaide J., et al. A non-interventional phase IV Belgian survey to assess the antiviral effectiveness of pegylated interferon-alpha-2b and ribavirin treatment according to the stage of liver fibrosis in previously untreated patients with genotype 1/4/5/6 chronic hepatitis C (PRACTICE). *Acta Gastroenterol Belg.* 2014; 77 (4): 393–400.
26. Fried M.W., Shiffman M.L., Reddy K.R., et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002; 347 (13): 975–82. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020047>.
27. Iacobellis A., Ippolito A., Andriulli A. Antiviral therapy in hepatitis C virus cirrhotic patients in compensated and decompensated condition. *World J Gastroenterol.* 2008; 14 (42): 6467–72. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.6467>.
28. Berenguer M. Systematic review of the treatment of established recurrent hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin. *J Hepatol.* 2008; 49 (2): 274–87. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.05.002>.
29. McHutchison J.G., Lawitz E.J., Shiffman M.L., et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med.* 2009; 361 (6): 580–93. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808010>.
30. Zhdanov K.V., Bakulin I.G., Gusev D.A., et al. Efficacy and safety of the combination of ribavirin and pegylated interferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C: the results of two multicenter, prospective, open, non-comparative clinical trials. *Journal Infectology.* 2017; 9 (4): 59–68 (in Russ.). <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-4-59-68>.
31. Borzunov V.M., Udilov V.S., Rusljakov D.V. Effectiveness of combination antiviral therapy for chronic hepatitis C with pegylated interferon alpha2a and ribavirin and ribavirin dose reduction or erythropoietin to demonstrate how the development of anemia. *Fundamental Research.* 2011; 10-1: 37–41 (in Russ.).
32. Makashova V.V., Omarova Kh.G., Ponezheva Zh.B. Efficacy of direct antiviral drugs in patients with chronic hepatitis C. *Eurasian Union of Scientists.* 2019; 8: 47–9 (in Russ.). <https://doi.org/10.31618/ESU.2413-9335.2019.1.65.257>.
33. Perlin C.M., Groto A.D., Perlin G.O., Bolson Salamanca M.A. Hepatitis C: review of the drugs used for treatment. *Rev Med (São Paulo).* 2019; 98 (5): 341–8. <http://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v98i5p341-348>.
34. Ramos H., Linares P., Badia E., et al. Interferon-free treatments in patients with hepatitis C genotype 1–4 infections in a real-world setting. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2017; 8 (2): 137–46. <https://doi.org/10.4292/wjgpt.v8.i2.137>.
35. Steiner S., Raguž-Lučić N., Erceg D. Direct-acting antivirals (DAAs): drug-drug interactions (DDIs) in the treatment of hepatitis C virus (HCV). In: Smolic M., Vcev A., Wu G. (Eds.) Update on Hepatitis C. Intechopen; 2017: 238 pp. <https://doi.org/10.5772/intechopen.70788>.
36. Solbach P., Wedemeyer H. The new era of interferon-free treatment of chronic hepatitis C. *Viszeralmedizin.* 2015; 31 (4): 290–6. <https://doi.org/10.1159/000433594>.

Сведения об авторах

Наркевич Игорь Анатольевич – д.фарм.н., профессор, заведующий кафедрой управления и экономики фармации, ректор ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5483-6626>; WoS ResearcherID: C-1131-2014; РИНЦ SPIN-код: 2992-8878.

Цитлионек Евгения Алексеевна – старший преподаватель кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-9303-2882>; РИНЦ SPIN-код: 9379-0883. E-mail: eugenia.khotyakova@pharminnotech.com.

About the authors

Igor A. Narkevich – Dr. Pharm. Sc., Professor, Chief of Chair of Pharmacy Management and Economics, Rector, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University (Saint Petersburg, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5483-6626>; WoS ResearcherID: C-1131-2014; RSCI SPIN-code: 2992-8878.

Evgenia A. Tsitlionok – Senior Lecturer, Chair of Pharmacy Management and Economics, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University (Saint Petersburg, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-9303-2882>; RSCI SPIN-code: 9379-0883. E-mail: eugenia.khotyakova@pharminnotech.com.