УДК 61

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С ПРОТИВОВИРУСНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

Мусина Н.З., Савилова А.Г., Корзинов О.М.

Московский Физико-Технический Институт (Государственный Университет), Долгопрудный, e-mail: nuriyamusina@gmail.com

В исследовании проведен сравнительный фармакоэкономический анализ лечения хронического гепатита С у пациентов с генотипом 1 противовирусными препаратами прямого действия (боцепревир, симепревир и телапревир). Проведен анализ затрат на лекарственную терапию, коррекцию побочных эффектов, а также затраты на медицинские услуги. Данные по долгосрочным затратам, эффективности и полезности получены с использованием марковской модели принятия решений. Терапия боцепревиром является менее затратной и более эффективной (достигается больше LYG и QALY), по сравнению с альтернативными схемами. Таким образом, терапия боцепревиром является строго доминирующей технологией у больных гепатитом С, имевшим ранее неудачный опыт терапии. Анализ «затраты-эффективность» и «затраты-полезность» показал, что для больных, страдающих хроническим гепатитом С, наиболее фармакоэкономически целесообразно использовать комбинированную терапию боцепревиром, ПИ и Р.

Ключевые слова: хронический гепатит С, противовирусные препараты прямого действия, фармакоэкономический анализ

CLINIC-ECONOMIC ANALYSIS OF THE TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C WITH DIRECT ACTING ANTIVIRAL DRUGS

Musina N.Z., Savilova A.G., Korzinov O.M.

Moscow Institute of Physics and Technology (State University), Dolgoprudny, e-mail: nuriyamusina@gmail.com

The comparative pharmacoeconomic analysis of the treatment of chronic hepatitis C in patients with genotype 1 antiviral drugs direct action (boceprevir, simeprevir and telaprevir) was carried out. The analysis of costs of drug therapy, correction of side effects, and costs for medical services were evaluated. Data on long-term costs, effectiveness and usefulness is obtained with the use of Markov models of decision making were obtained. Therapy with boceprevir is less costly and more effective, compared with alternative schemes. Thus, therapy with boceprevir is strictly dominant technology in patients with hepatitis C, who have previously had a bad results of therapy. An analysis of «cost-effectiveness» and «cost-utility» showed that patients suffering from chronic hepatitis C, pharmacoeconomic is most appropriate to use combination therapy with boceprevir, pegilated interferon and ribaverine.

Keywords: chronic hepatitis C, direct acting antiviral drugs, pharmacoeconomic analysis

Гепатит С является одной из наиболее важных проблем мирового здравоохранения. По данным ВОЗ более 185 млн. людей во всем мире (3% населения) инфицированы вирусом гепатита С. Ежегодно от гепатита С умирают 350 тыс. человек. Основными осложнениями хронического гепатита С (ХГС) являются цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома, ведущие к инвалидизации и преждевременной смертности [1]. В связи с чем, гепатит С является социально значимым заболеванием, и его распространение несет серьезные экономические потери.

Распространенность ВГС в РФ находится на высоком уровне, заболеваемость продолжает расти. По данным Роспотребнадзора в 2014 г. в РФ было зарегистрировано 57197 случаев хронического вирусного гепатита С (39,94 на 100 тыс. населения). Прирост заболеваемости по сравнению с 2013 г. составил 1,7% [2]. При этом в РФ наиболее распространен 1 генотип вируса гепатита С (80%), который трудно поддается терапии [3]. В российском исследовании по изучению бремени гепатита С В РФ было показано, что экономический ущерб от заболевания в 2010 г. составил более 48 млрд рублей, или 0,11% ВВП. При этом большая часть медицинских затрат обусловлена осложнениями ВГС [4].

Своевременная диагностика и начало лечения гепатита С позволяют избежать тяжелых осложнений и даже полностью вылечить больных. До недавнего времени «золотым стандартом» лечения гепатита С была двойная терапия (комбинация интерферонов или пегилированных интерферонов (ПИ) с рибаверином (Р)) в течение 24 или 48 недель. В 2011 г. появился принципиально новый класс препаратов с прямым противовирусным действием (ППРД) – ингибиторы протеазы NS3/4A, обеспечивающей репликацию вируса гепатита С. Появление

данных препаратов позволило значительно повысить эффективность и безопасность лечения, но также повысились и затраты на лекарственную терапию, так как новые препараты отличаются значительно более высокой стоимостью. В связи с чем, на сегодняшний день на первый план выходят вопросы фармакоэкономической эффективности ПППД.

В настоящее время в РФ зарегистрированы такие ПППД, как телапревир, боцепревир и симепревир. Применение этих препаратов рекомендовано в комбинации с ПИ и Р (тройная терапия) у пациентов с генотипом 1 ВГС, как ранее нелеченых, так и имевших неудачный опыт терапии двойной схемой. Критерием эффективности лечения является развитие устойчивого вирусологического ответа (УВО), то есть отсутствие детекции РНК ВГС через 24 недели после завершения лечения. Промежуточными критериями оценки эффективности лечения, определяющими продолжительность и схему терапии, являются быстрый вирусологический ответ (БВО) и ранний вирусологический ответ (РВО).

Целью данного исследования было провести сравнительный клинико-экономический анализ терапии хронического гепатита С (1 генотипа) противовирусными препаратами прямого действия (боцепревир, симепревир и телапревир).

Материалы и методы исследования

На начальном этапе исследования был проведен систематический поиск и анализ клинических исследований по оценке эффективности и безопасности изучаемых препаратов при лечении ВГС у пациентов с 1 генотипом, как ранее нелеченых, так и имевших неудачный опыт терапии ПИ и Р. Поиск проводился по базам Clinicaltrials.gov и Medline и были отобраны результаты законченных исследований по эффективности, в которых изучаемые препараты использовались в дозировках, рекомендованных в инструкции по применению у данного контингента больных. В анализ не включались пациенты с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС. Результаты приведены в табл. 1.

Таблица 1

Клинические исследования по оценке эффективности препаратов для лечения ХГС 1 генотипа

Лекарственный препарат	Название клинического исследования	Группа пациентов	Схемы лечения
Телапревир	ADVANCE [5]	Ранее не получавшие лечения	Телапревир + ПИ + Р 12 нед. затем 12 нед. ПИ + Р.
			Телапревир + ПИ + Р 12 нед. затем 36 нед. ПИ + Р.
	REALIZE [6]	Ранее имевшие неудачный опыт терапии ПИ + Р	Телапревир + ПИ + Р 12 нед. затем 36 нед. ПИ + Р.
Боцепревир	SPRINT-2* [7]	Ранее не получавшие лечения	ПИ + Р 4 нед. затем боцепревир + ПИ + Р 24 нед.
			ПИ + Р 4 нед. затем боцепревир + ПИ + Р 24 нед. затем 12 нед. ПИ + Р.
	RESPOND-2* [8]	Ранее получавшие лечение, частично ответивших или получивших рецидив при прохождении предыдущей терапии ПИ + Р	ПИ + Р 4 нед. затем 32 нед. боципревир + ПИ + Р.
	P05685* [9]		ПИ + Р 4 недели. Затем 32 недели боципревир + ПИ + Р. Затем 12 нед. ПИ + Р.
	PROVIDE [10]	Ранее получавшие лечение с нулевым ответом	ПИ + Р 4 нед. затем 44 нед. боципревир + П + Р.
Симепревир	QUEST-1[11] QUEST-2[12]	Ранее не получавшие лечение	Симепревир + ПИ + Р 12 нед. затем ПИ + Р 12 нед.
	PROMISE [13]	Ранее имевшие неудачный опыт терапии	Симепревир + ПИ + Р 12 нед. затем ПИ + Р 24 нед.

Примечания. ПИ – пегилированный интерферон, Р – рибаверин.

* Схемы лечения в клинических исследованиях не соответствуют схемам в инструкции по применению препарата боцепревир. Компания производитель провела ретроспективный анализ данных по эффективности в соответствии с режимом дозирования в инструкции к препарату[14].

1) – при наличии БВО и РВО,

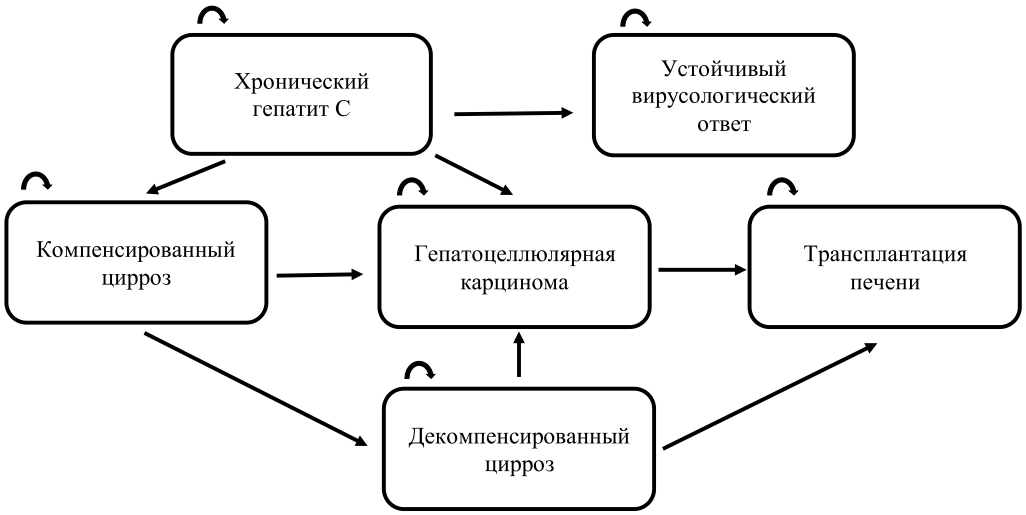
2) – при отсутствии БВО и РВО.

На следующем этапе исследования для оценки долгосрочной затратной эффективности изучаемых препаратов была разработана марковская аналитическая модель принятия решений.

Модель Маркова представляет собой математическую модель, которая состоит из состояний и вероятностей перехода из одного состояния в другое в течение данного временного интервала. Модель допускает, что пациент все время находится в одном из возможных состояний, которые называются состояниями Маркова. При этом через определенный промежуток времени, называемый циклом Маркова, возможен переход из одного состояния в другое с определенной вероятностью, которая определяется на основании результатов исследований. Каждое состояние, помимо длительности нахождения в нем, определяется определенными затратами и определенной полезностью (предпочтением) для пациента.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ доступной литературы, в частности, публикаций по естественному течению гепатита С, была разработана модель гепатита С, состоящая из 9 состояний (рисунок). Состояние «Смерть» не отображено на рисунке, в него пациенты могут попасть, находясь в любом из восьми состояний. Вероятность смерти рассчитывалась как суммарный показатель вероятности смерти от других причин и от заболеваний печени. Вероятность смерти от других причин рассчитывалась на основании таблиц смертности в РФ [15]. Вероятности смерти от заболеваний печени во всех состояниях, кроме «УВО» были взяты из литературных источников [16, 17]. Вероятность смерти после трансплантации печении различалась в зависимости от времени, прошедшего после трансплантации. В таблице 2 приведены вероятности переходов между состояниями марковской модели гепатита С. Вероятность развития УВО при различных схемах терапии основывалась на данных клинических исследований, приведенных в табл. 1. Длительность цикла составила 1 год. Временной горизонт варьировал от 1 года до 10 лет. Коэффициент дисконтирования был принят равным 3 %.



Марковская модель гепатита С

Таблица 2

Вероятности перехода в состояния модели Маркова

Переходы состояний	Значение вероятности	Источник
ХГС ➔ КЦ	0,065	Nakamura K et al. [18]
ХГС ➔ ГЦК	0,016	Nakamura K et al. [18]
КЦ ➔ ДЦ	0,040	Salomon et al [19]
КЦ ➔ ГЦК	0,070	Hutchinson et al [20]
ДЦ ➔ ГЦК	0,070	Saab et al [21]
ДЦ ➔ ТП	0,150	Wong et al [22]
ГЦК ➔ ТП	0,150	Liu et al [23]

Примечания. ХГС – хронический гепатит С, КЦ – компенсированный цирроз, ДЦ – декомпенсированный цирроз, ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома, ТП – трансплантация печени.

Таблица 3

Полезность и затраты при нахождении в состояниях модели Маркова

Состояние	Полезность*	Затраты (руб.)
ХГС	0,72	**
УВО	0,78	0
КЦ	0,66	148 044
ДЦ	0,35	275 597
ГЦК	0,66	148 442
ТП	0,51	820 006
Смерть	0	0

Примечания. * Значения полезности приведены из отчета Национального института здоровья и клинического совершенствования Великобритании (NICE) [14], **Различаются в зависимости от схемы лечения.

На следующем этапе исследования был проведен расчет затрат на нахождение в каждом из состояний модели Маркова. Так как клинико-экономический анализ проводился с позиции системы здравоохранения, то учитывались затраты на лекарственную терапию (ЛТ), медицинские услуги (МУ) и коррекцию побочных эффектов (КПЭ). Для расчета затрат на ЛТ и КПЭ использовались цены государственного реестра предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенных в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов по состоянию на 25.04.2015 [24] и справочной аптек и медицинских услуг Москвы [25]. Для расчета затрат на МУ использовался прейскурант на платные медицинские услуги по Клиническому центру ГБВО ВПО Первого МГМУ им. Сеченова Минздрава России от 01.12.2014 [26]. Для всех групп пациентов стоимость медицинских услуг соответствует стандарту для амбулаторного лечения. Общие затраты на нахождение в каждом из состояний приведены в табл. 3.

Расчет затрат на терапию состояний проводился в согласно соответствующим стандартам и тарифам: «Хронический гепатит С» [27], «Компенсированный цирроз» и «Декомпенсированный цирроз» [28], «Гепатоцеллюлярная карцинома» [29], «Трансплантация печени» [30] и [31]. При достижении состояния «Устойчивый вирусологический ответ», больные считались выздоровевшими, рецидив гепатита был невозможен и затраты на лечение отсутствовали.

Затраты на нахождение в состоянии «Хронический гепатит С» различались в зависимости от схем терапии и категории больных (табл. 4).

Расчет затрат на коррекцию побочных эффектов проводился в соответствии с частотами их развития при использовании различных схем терапии. При этом учитывались наиболее часто развивающиеся побочные эффекты, которые нуждаются в медикаментозной коррекции. Одними из наиболее частых побочных эффектов при лечении ХГС являются гематологические эффекты (анемия, нейтропения и тромбоцитопения). В клинических исследованиях при оценке эффективности и безопасности ПППД в составе тройной терапии коррекция анемии осуществлялась либо снижением доз противовирусных препаратов, либо назначением эритропоэтина, либо сочетанием обеих мер [5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13]. Однако снижение доз противовирусных препаратов ведет к снижению вероятности развития УВО [32]. В связи с этим, а также для удобства расчетов, в данном исследовании было сделано допущении о назначении всем больным с анемией эритропоэтина, с тромбоцитопенией – элтромбопага, с нейтропенией – филграстима [33].

Сравнительный анализ ПППД телапревир, боцепревир и симепревир проводился с помощью методов анализа «затраты-эффективность» и «затраты-полезность». В качестве критерия эффективности служили сохраненные годы жизни (LYG, Life years gained), а в качестве критерия полезности – годы качественной жизни (QALY, quality adjusted life years). Для расчета QALY использовались значения полезности каждого из состояний (табл. 3), полученные в результате анализа литературных источников [14].

Таблица 4

Затраты на состояние «ХГС» на 1 человека в год в зависимости от используемого ПППД в схеме комбинированной терапии ВГС

Препарат	Стоимость лечения, руб	
	Ранее не получавшие лечения	Ранее получавшие лечение
Телапревир	3 510 099	1 392 412
Боцепревир	3 333 826	3 522 810
Симепревир	3 755 138	2 756 852

Таблица 5

Результаты клинико-экономического анализа применения препаратов из группы ПППД в составе комбинированной терапии (с использованием пегилированных интерферонов и рибаверина) ХГС у больных, ранее не получавших лечение

Годы	ПППД	Затраты (руб.)	Сохраненные годы жизни (LYG)	Годы качественной жизни (QALY)
1 год	Телапревир	537 033	2,0	1,5
	Боцепревир	745 329	3,9	3,0
	Симепревир	836 403	2,0	1,5
5 лет	Телапревир	955 638	5,5	4,2
	Боцепревир	1 339 846	10,9	8,4
	Симепревир	1 155 651	5,5	4,2
10 лет	Телапревир	1 305 382	9,1	6,9
	Боцепревир	1 836 565	18,2	13,9
	Симепревир	1 422 382	9,1	7,0

Таблица 6

Коэффициенты «затраты-эффективность», «затраты-полезность» и инкрементальные коэффициенты «затраты-эффективность» и «затраты-полезность» комбинированной терапии ХГС ПППД у больных, ранее не получавших лечения

Годы	ПППД	CER	CUR	ICER	ICUR
1 год	Телапревир	273 287	357 723		
	Боцепревир	189 643	246 734	105 999	137 080
5 лет	Телапревир	174 937	229 614		
	Боцепревир	122 416	159 572	70 082	90 732
10 лет	Телапревир	144 172	189 632		
	Боцепревир	100 856	131 654	58 018	75 173

Таблица 7

Результаты клинико-экономического анализа применения препаратов из группы ПППД в составе комбинированной терапии (с использованием пегилированных интерферонов и рибаверина) ХГС у больных, ранее имевших неудачный опыт терапии

Годы	ПППД	Затраты (руб.)	Сохраненные годы жизни (LYG)	Годы качественной жизни (QALY)
1 год	Боцепревир	532 960	3,9	3,0
	Телапревир	681 802	2,0	1,5
	Симепревир	677 733	2,0	1,5
5 лет	Боцепревир	919 376	11,0	8,5
	Телапревир	1 256 637	5,4	4,1
	Симепревир	1 009 860	5,5	4,2
10 лет	Боцепревир	1 243 090	18,3	14,1
	Телапревир	1 738 193	9,0	6,8
	Симепревир	1 288 093	9,1	6,9

Долгосрочные данные о затратах, эффективности и полезности были получены в результате симуляции когорты, состоящей из 1000 больных хроническим гепатитом С. Моделирование проводилось отдельно для 2-х субпопуляций больных: ранее не получавших лечение и ранее имевших неудачный опыт терапии. Характеристики больных и распределение по состояниям в Марковской модели в начале симуляции соответствует эпидемиологическим данным по распространенности гепатита С в РФ [4]. Согласно этим данным, средний возраст больных гепатитом С составляет 40 лет. Распространенность цирроза печени среди данной категории больных – порядка 15%, в связи с чем, было сделано допущение, что в момент начала симуляции 85% больных находились в состоянии «ХГС», 15% – в состоянии «Компенсиро-

ванный цирроз». Вероятности развития РВО, определяющего схему и продолжительность лечения, основываются на данных, полученных в клинических исследованиях (табл. 1).

В результате проведенной симуляции модели Маркова были получены кумулятивные затраты, кумулятивные годы жизни (LYG), кумулятивные годы качественной жизни (QALY) на когорту пациентов с хроническим гепатитом С из 1000 человек. Затем полученные кумулятивные величины были пересчитаны на одного пациента. Результаты проведенного анализа для больных, ранее не получавших лечение, представлены в табл. 5.

Из данных табл. 5 мы видим, что максимальные затраты на одного больного за 1 год, 5 и 10 лет наблюдаются при использовании комбинированной терапии симепревиром (836403 руб., 1155651 руб., 1422382 руб., соответственно). Минимальные затраты – при комбинированной терапии телапревиром (537033 руб., 955638 руб., 1305382 руб., соответственно). Максимальное количество сохраненных лет жизни и лет качественной жизни достигается при комбинированной терапии боцепревиром. Таким образом, симепревир является более затратным и менее эффективным, чем боцепревир. В связи с чем, данная технология является наименее предпочтительной, и исключается из дальнейшего анализа.

На следующем этапе исследования рассчитывались коэффициенты «затраты-эффективность» (CER), «затраты-полезность» (CUR) и инкрементальные коэффициенты – ICER и ICUR (табл.6). Коэффициент «затраты-эффективность» рассчитывался как отношение разности затрат к разности эффективности (годы сохраненной жизни) исследуемых схем лечения. Коэффициент «затраты-полезность» рассчитывался как отношение разности затрат к разности полезности (годы качественной жизни) исследуемых схем лечения. ICER и ICUR рассчитывались по следующим формулам:

$$ICER = Cost2 – Cost1/Ef2 – Ef1,$$

где Cost – затраты на терапию ХГС, Ef – эффективность

$$ICUR = Cost2 – Cost1/U2 – U1,$$

где Cost – затраты на терапию ХГС, U – полезность.

Согласно данным табл. 6 меньшее значение коэффициентов «затраты-эффективность» и «затраты-полезность» наблюдается при комбинированной терапии боцепревиром. В связи с чем, данная технология должна рассматриваться как доминирующая у больных гепатитом, ранее не получавших лечения. Инкрементальные коэффициенты показывают дополнительные затраты на год сохраненной жизни и дополнительный год качественной жизни. Мы видим, что затраты на QALY при терапии телапревиром составляют 137080 руб., 90 732 руб. и 75173 руб., что не превышает российский «порог готовности платить» (ПГП).

В табл. 7 приведены данные клинико-экономического анализа в группе больных, ранее имевших неудачный опыт лечения ХГС.

Из данных табл. 7 мы видим, что терапия боцепревиром является менее затратной и более эффективной (достигается больше LYG и QALY), по сравнению с альтернативными схемами. Таким образом, терапия боцепревиром является строго доминирующей технологией у больных гепатитом С, имевшим ранее неудачный опыт терапии.

Выводы

Проведенный клинико-экономический анализ лечения хронического гепатита С показал, что наилучшее сочетание затрат и эффективности наблюдается при комбинированной терапии ПИ, Р и боцепревиром, как у больных не получавших ранее лечения, так и у имевших неудачный опыт лечения. Таким образом, комбинированная терапия с применением боцепревира является наиболее фармакоэкономически целесообразной, чем терапия телапревиром и симепрвиром.

Список литературы

1. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/ru/

2. http://rospotrebnadzor.ru/activities/statisticalmaterials/statictic_details.php?ELEMENT_ID=2938.

3. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С 2013 г. Доступно на http://www.hcv.ru/deseas/treat/hcv_rekomend_2013.html (Guidance for hepatitis C treatment in adults 2013).

4. Ющук Н.Д., Знойко О.О., Дудина К.Р и соавт. Assessment of the Socio-Economic Burden of Hepatitis C in the Russian Federation. // «Epidemiology and vaccinal prevention». – 2013. N2 (69). – P. 18–33.

5. Jacobson I.M., McHutchison J.G., Dusheiko G., et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection.// N Engl J Med. – 2011, 364(25) – P. 2405–16.

6. Zeuzem S., Andreone P., Pol S. et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection.// N Engl J Med. – 2011;364, – P. 2417–2428.

7. Poordad F., McCone J. Jr, Bacon B.R., .et al. SPRINT-2 Investigators. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection.// N Engl J Med. – 2011 Mar 31;364(13) – P. 1195–206.

8. Bacon B., Gordon S., Lawitz E. et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection//. N Engl J Med. – 2011;364, – P. 1207–1217.

9. Flamm S.L., Lawitz E., Jacobson I., Bourlière M., Hezode C. Boceprevir with peginterferon alfa-2a-ribavirin is effective for previously treated chronic hepatitis C genotype 1 infection//. Clin Gastroenterol Hepatol. – 2013; 11: – P. 81–7.

10. Vierling J., Zeuzem S., Poordad F., Bronowicki J., Manns M., Bacon B. Safety and efficacy of boceprevir/peginterferon/ribavirin (BOC/P/R) combination therapy for chronic HCV G1 patients with compensated cirrhosis: a meta-analysis of five phase 3 clinical trials.// J. Hepatol. – 2013;58 – P. S576–S577.

11. Jacobson I.M., Dore G.J., Foster G.R., Fried M.W., Radu M. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2014; (published online June 4.) http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60494-3.

12. Manns M., Marcellin P., Poordad F., et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial.// Lancet. – 2014;384(9941). – P. 414–426.

13. Forns X., Lawitz E., Zeuzem E. et al. Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial. // Gastroenterology. – 2014 Jun; 146(7) – P. 1669–79.

14. Boceprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C NICE technology appraisal guidance [TA253].

15. www.mortality.org The human mortality datbase. Russia. Life tables by year of death (period), 1959-2010. Дата доступа 24.05.2013.

16. Razavi H., Elkhoury A.C., Elbasha E., et al. Chronic hepatitis C virus disease burden and cost in the United States. Hepatology 2013;57:2164-70.

17. Liu S., Cipriano L.E., Holodniy M., et al. New protease inhibitors for the treatment of chronic hepatitis C: a cost-effectiveness analysis.// Ann Intern Med – 2012; 156 – P. 279–90.

18. Nakamura K., Terajima K., Aoyagi Y. et al. Cost-effectiveness of the national screening programfor hepatitis C virus in the general population and the high-risk groups.// Tohoku J Exp Med – 2008; 215, – P. 33–42.

19. Salomon J.A., Weinstein M.C., Hammitt J.K., Goldie S.J. Cost-effectiveness of treatment for chronic hepatitis C infection in an evolving patient population. // JAMA – 2003; 290(2), – P. 228–37.

20. Hutchinson S.J., Bird S.M. and Goldberg D.J. (2005), Modeling the current and future disease burden of hepatitis C among injection drug users in Scotland. //Hepatology, 42: 711–723. doi: 10.1002/hep.20836.

21. Saab S., Hunt D.R., Stone M.A. et al. Timing of hepatitis C antiviral therapy in patients with advanced liver disease: A decision analysis model.// Liver Transpl, – 2010, 16 – 748–759.

22. Wong J.B., McQuillan G.M., McHutchison J.G. Estimating future hepatitis C morbidity, mortality, and costs in the United States. // Am J Public Health. – 2000;90 P. 1562-1569.

23. Liu S., Cipriano L.E., Holodniy M. New Protease Inhibitors for the Treatment of Chronic Hepatitis C: A Cost-Effectiveness Analysis. Ann Intern Med. 2012;156:279-290. doi:10.7326/0003-4819-156-4-201202210-00005.

24. http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx 17.04.2015.

25. http://moskva.003ms.ru/price.aspx 17.04.2015.

26. http://www.mma.ru/service/ 17.04.2015.

27. Стандарт медицинской помощи больным хроническим гепатитом В, хроническим гепатитом С (при оказании амбулаторно-поликлинической помощи), утвержденным приказом Минздравсоцразвития РФ № 260 от 23.11.2004 г. http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=EXP;n=411560 21.10.2015.

28. Стандарты (протоколы) диагностики и лечения органов пищеварения, утверждённые приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 125 от 17.04.1998г. Доступно на http://www.lawrussia.ru/texts/legal_689/doc689a819x911.htm 21.10.2015.

29. Приложение № 5 к Дополнительному соглашению № 4 от «10» августа 2015 г. к Тарифному соглашению на 2015 год от «25» декабря 2014 года Доступно на http://www.mgfoms.ru/system/files/prilozhenie_no_5_k_dopolnitelnomu_soglasheniyu_no_4_ot_10.08.2015.pdf 21.10.2015

30. Прайс лист НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского на платные услуги Доступно на http://sklifos.ru/uslugi 21.10.15.

31. Приложение № 10 к Дополнительному соглашению № 3 от 03.06.2015 г. к Тарифному соглашению на 2015 год от «25» декабря 2014 года Доступно на http://www.mgfoms.ru/system/files/prilozhenie_no_8.1_k_tarifnomu_soglasheniyu_na_2015_god.pdf 21.10.15.

32. Буеверов А.О. Профилактика и коррекция гематологических побочных эффектов противовирусной терапии хронического гепатита С. // РЖГГК. – 2009. – Т. 19. – № 3. – С. 76–81.

33. Hezode C. Boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis: safety management in clinical practice. Liver International.2011; 32 (suppl 1):