

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ



Первый заместитель Министра

Д.Л. Пиневиц

« 30 » 06 2016 г.

Регистрационный № 027-0616

**МЕТОД ОЦЕНКИ РИСКА НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ
ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С 1 ГЕНОТИПА
ИНТЕРФЕРОН-СОДЕРЖАЩИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ
СРЕДСТВАМИ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ:

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Государственное научное учреждение «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси»

АВТОРЫ:

к.м.н., доцент Данилов Д.Е., к.м.н., доцент Соловей Н.В., к.т.н., доцент Красько О.В., к.б.н. Левданский О.Д., Литвинчук Д.В., д.м.н., профессор Карпов И.А., член-корр. НАН Беларуси, профессор Давыденко О.Г., к.б.н., доцент Даниленко Н.Г., к.б.н. Панкратов В.С., Анисько Л.А., Барьяш Т.М., Солдатенко О.В., Родькин М.С., Троян А.В.

Минск, 2016

В настоящей инструкции по применению (далее – инструкция) изложен метод оценки риска неэффективности лечения хронического вирусного гепатита С (далее – ХВГС), основанный на анализе генетических полиморфизмов генов rs12979860 IL28b, -308G/A TNF α , -403G/A CCL5 пациента. Использование метода, изложенного в настоящей инструкции, позволяет значительно улучшить точность прогноза неэффективности лечения (отсутствие достижения устойчивого вирусологического ответа (далее – УВО), что приравнивается к излечению от ХВГС, а также оптимизировать фармакоэкономические аспекты за счет экономии средств у пациентов, не подлежащих лечению схемами с применением интерферон-содержащих лекарственных средств (имеющих высокий риск неэффективности лечения на основе генетических предикторов, определяемых до начала терапии).

Настоящая инструкция предназначена для врачей-инфекционистов, врачей лабораторной диагностики, иных врачей-специалистов организаций здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь пациентам с ХВГС.

Показания к применению: ХВГС.

Противопоказания к применению: нет.

Перечень необходимых лекарственных средств, медицинских изделий, реактивов и т.д.:

1. Лекарственные средства, включенные в Государственный регистр Республики Беларусь для лечения ХВГС:

Лекарственное средство	Форма выпуска	Дозирование
ПегИФН- α 2a	Раствор для инъекций, содержащий 180, 135 или 90 мкг ПегИФН- α 2a Шприц-тюбик 135 мкг/0,5 мл и 180 мкг/0,5 мл ПегИФН- α 2a	Один раз в неделю подкожно 180 мкг (или менее, если необходимо снижение дозы)
ПегИФН- α 2b	Лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекций содержащий 50 мкг/0,5 мл, 80 мкг/0,5 мл, 100 мкг/0,5 мл или 120 мкг/0,5 мл ПегИФН- α 2b Шприц-ручка 50 мкг/0,5 мл, 80 мкг/0,5 мл, 100 мкг/0,5 мл, 120 мкг/0,5 мл или 150 мкг/0,5 мл ПегИФН- α 2b	Один раз в неделю подкожно 1,5 мкг /кг (или менее, если необходимо снижение дозы)
Рибавирин	Капсулы, содержащие 200 мг Рибавирина	Две капсулы утром и три вечером, если масса тела <75 кг, или три капсулы утром и три вечером, если масса тела \geq 75 кг

2. Реактивы, медицинские изделия, необходимые для получения следующих показателей:

2.1 реактивы для стандартного биохимического анализа крови;

2.2 биохимический анализатор;

2.3 реактивы для иммуноферментного анализа на выявление анти-ВГС антител;

2.4 аппарат для иммуноферментного анализа;

2.5 реактивы для определения РНК ВГС методом полимеразной цепной реакции (далее – ПЦР);

2.6 реактивы для определения генотипа вируса;

2.7 реактивы для генотипирования по локусам IL28b (rs12979860), TNF α (-308 G/A) и CCL5 (-403G/A) методом анализа полиморфизма длины рестрикционных фрагментов с помощью полимеразной цепной реакции;

2.8 реактивы для выделения ДНК;

2.9 ПЦР анализатор;

2.10 весы аналитические с точностью 10 мг

Описание технологии использования метода

У пациентов с ХВГС 1 генотипа из буккального эпителия, полученного в результате мазка ватной палочкой по слизистой внутренней поверхности щеки, проводится забор генетического материала для дальнейшего генетического исследования.

Методом фенол-хлороформной экстракции выделяется ДНК.

Генотипирование по локусам IL28b (rs12979860), TNF α (-308 G/A) и CCL5 (-403G/A) проводится с помощью анализа полиморфизма длины рестрикционных фрагментов в полимеразной цепной реакции.

С целью оценки риска неэффективности терапии ХВГС 1 генотипа интерфероном в сочетании с рибавирином на этапе принятия решения о целесообразности инициации противовирусной терапии рекомендуется следующий алгоритм действий (Приложение 1, Рис.1):

1. До начала этиотропной терапии выполняется определение полиморфизма IL28b (rs12979860) и интерпретация полученного результата:

А. Если выявлен генотип ТТ полиморфизма IL28b (rs12979860) – противовирусная терапия с использованием интерферон-содержащих лекарственных средств не показана, прогнозируется высокий риск неэффективности лечения, низкая вероятность достижения УВО. Принятие решения: рассмотреть вариант альтернативной терапии с использованием противовирусных лекарственных средств прямого действия.

Б. Если выявлен генотип СС полиморфизма IL28b (rs12979860) – показана инициация противовирусного лечения с использованием интерферон-содержащих лекарственных средств – прогнозируется низкий риск неэффективности терапии, у большинства пациентов будет достигнут непосредственный вирусологический ответ (далее НВО), а в дальнейшем, и устойчивый вирусологический ответ (УВО).

В. Если выявлен генотип СТ полиморфизма IL28b (rs12979860) – для решения вопроса о целесообразности инициации противовирусной терапии с использованием интерферон-содержащих лекарственных средств необходимо дополнительно определить полиморфизм CCL5 (-403G/A).

При выявлении генотипа GG полиморфизма CCL5 – противовирусная терапия с использованием интерферон-содержащих лекарственных средств не показана – прогнозируется высокий риск неэффективности терапии, низкая вероятность достижения УВО. Принятие решения: рассмотреть вариант альтернативной терапии с использованием противовирусных лекарственных средств прямого действия.

При выявлении генотипов AA или GA полиморфизма CCL5 – показана инициация противовирусной терапии с использованием интерферон-содержащих лекарственных средств – прогнозируется малый риск неэффективной терапии, высокая вероятность достижения УВО.

Численное значение риска отсутствия эффекта от проводимой терапии (отсутствия достижения НВО, с дополнительным учетом используемой формы интерферон-содержащих лекарственных средств, а также пола пациента) может быть оценено на основании табличных данных (Приложение 2, Табл. 1), а также номограммы (Приложение 2, Рис. 2).

2. После окончания 48-недельного курса терапии у пациентов с достигнутым НВО (отрицательный результат качественной ПЦР с низким пределом детекции (≤ 15 МЕ/мл) на момент окончания терапии) необходимо дополнительно оценить риск развития рецидива в первые 24 недели после окончания лечения с помощью определения полиморфизма TNF α (-308 G/A).

А. При выявлении генотипа GG полиморфизма TNF α риск развития рецидива крайне низкий. Принятие решения: завершить противовирусную терапию на основе интерферон-содержащих лекарственных средств на 48 неделе и определить достижение УВО через 24 недели после окончания лечения методом качественной ПЦР с низким пределом детекции (≤ 15 МЕ/мл).

Б. При выявлении генотипов AA или GA риск развития рецидива высокий. Принятие решения: удлинить курс лечения интерферон-содержащими лекарственными средствами до 72 недель и впоследствии определить достижение УВО через 24 недели после окончания терапии методом качественной ПЦР с низким пределом детекции (≤ 15 МЕ/мл).

Численное значение оценки риска развития рецидива у пациентов с ХВГС на противовирусной терапии интерферон-содержащими лекарственными средствами, может быть оценено на основании табличных данных (Приложение 3, Табл. 2), а также номограммы (Приложение 3, Рис. 3).

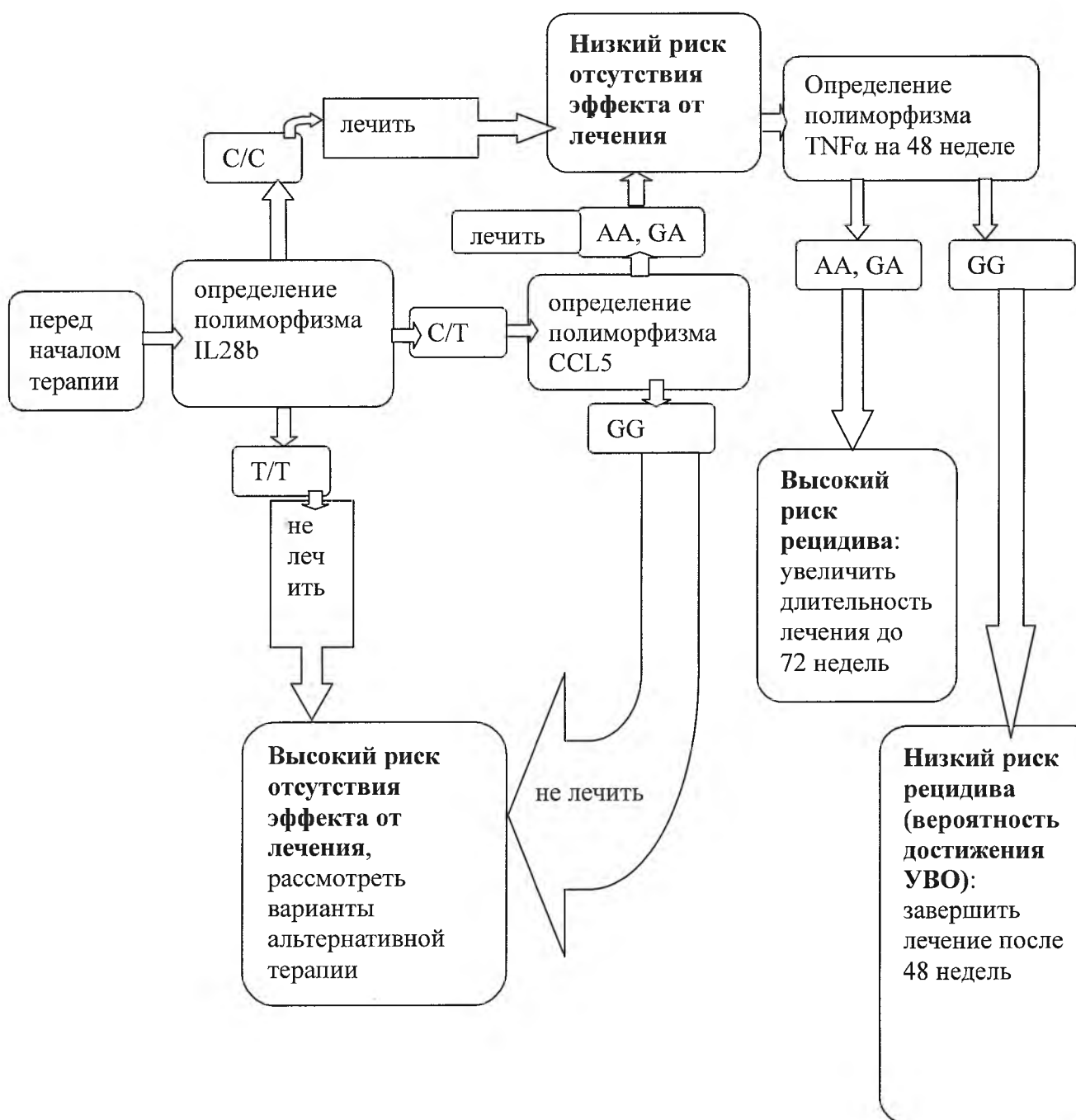


Рисунок 1. Алгоритм оценки риска отсутствия эффекта от лечения ХВГС интерферон-содержащими лекарственными средствами

Таблица 1. Оценка риска отсутствия эффекта от проводимого лечения ХВГС (отсутствия достижения непосредственного вирусологического ответа) в зависимости от индивидуальных характеристик пациента

Генотип IL28b		Мужчины		Женщины	
		Короткий ИФН	Пегилированный ИФН	Короткий ИФН	Пегилированный ИФН
CC		0,61 (0,27 – 0,87) ^a	0,90 (0,70 – 0,98)	0,85 (0,56 – 0,96)	0,97 (0,88 – 0,99)
СТ	CCL5 AA+GA	0,18 (0,05 – 0,49)	0,58 (0,33 – 0,79)	0,45 (0,16 – 0,78)	0,83 (0,63 – 0,94)
	CCL5 GG	0,05 (0,01 – 0,17)	0,25 (0,11 – 0,46)	0,17 (0,06 – 0,38)	0,55 (0,37 – 0,72)
ТТ		0,05 (0,01 – 0,19)	0,25 (0,10 – 0,49)	0,16 (0,05 – 0,43)	0,55 (0,33 – 0,75)

^a В скобках указаны 95% ДИ

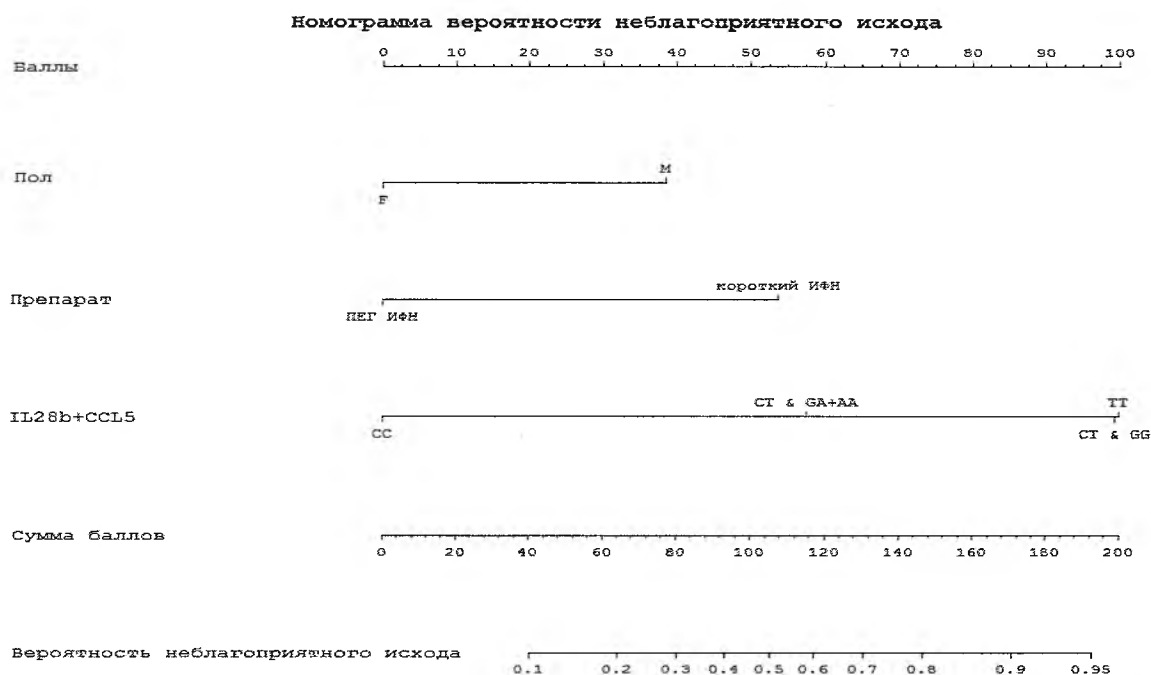


Рисунок 2. Номограмма для оценки риска отсутствия эффекта от проводимого лечения (отсутствия достижения НВО) при этиотропной терапии ХВГС на основании индивидуальных характеристик пациента

Таблица 2. Оценка риска развития рецидива после отмены этиотропного лечения ХВГС у лиц, достигших НВО, в зависимости от индивидуальных характеристик пациента

		TNF α	
		GG	AA+GA
CC		0,05 (0,01-0,20)	0,27 (0,06-0,68)
CT	CCL5 AA+GA	0,07 (0,01-0,31)	0,39 (0,13-0,73)
	CCL5 GG	0,25 (0,10-0,51)	0,73 (0,32-0,94)
TT		0,37 (0,11-0,74)	0,83 (0,46-0,96)

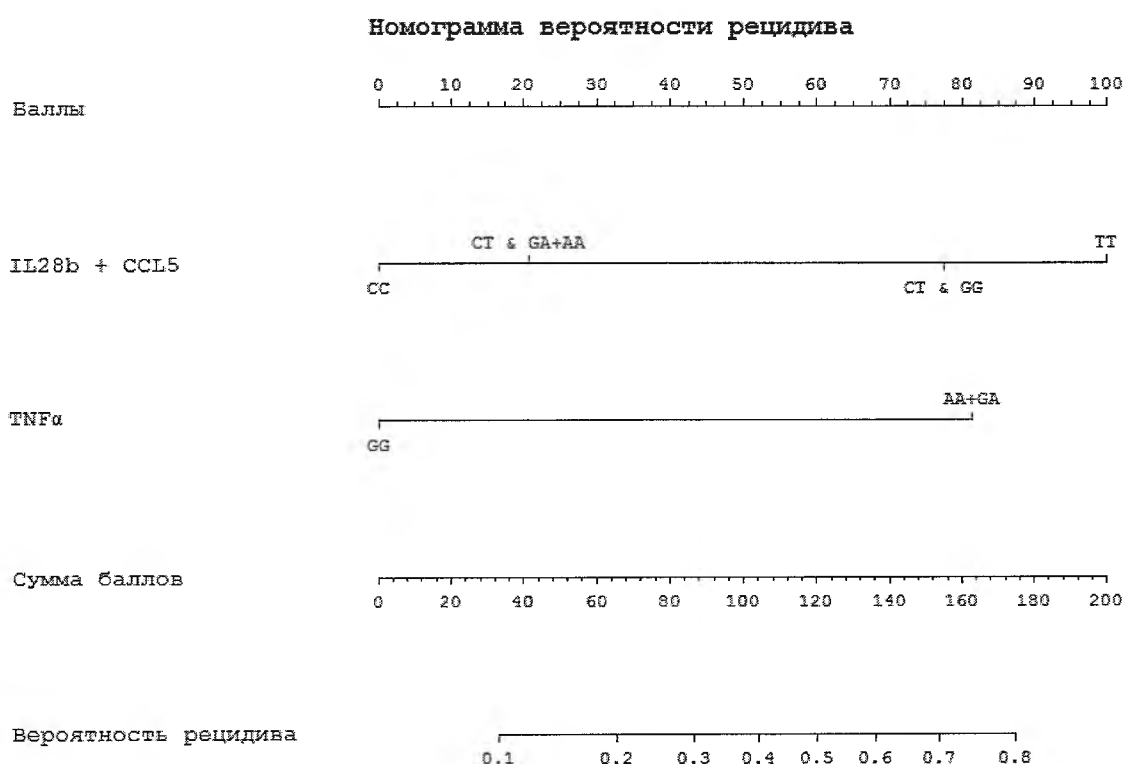


Рисунок 3. Номограмма для оценки риска развития рецидива у пациентов на этиотропном лечении ХВГС после достижения НВО