Алгоритм применения препаратов стандартного и пегилированного интерферона пациентам с хроническим гепатитом С на основе определения генотипа вируса и полиморфизма гена интерлейкина-28B

Algorithm of application of standard and pegylated interferon preparations in patients with chronic Hepatitis C on the basis of viral genotype and interleukin-28B gene polymorphism

Резюме

Для лечения хронического гепатита С (ХГС) используется терапия пегилированным интерфероном (ПЭГ-ИФН) либо стандартным интерфероном в сочетании с рибавирином (РБВ). Проанализирован ответ на лечение у 119 пациентов с ХГС в зависимости от генотипа вируса гепатита С (ВГС) и полиморфизма гена интерлейкина 28В (ИЛ-28В): rs12979860 и rs8099917. На основе полученных данных и проведенного фармакоэкономического анализа предложен алгоритм применения препаратов стандартного и пегилированного интерферона пациентам с ХГС, основанный на определении генотипа ВГС и полиморфизма гена ИЛ-28В. Рекомендовано использовать стандартные интерфероны и РБВ для пациентов с предикторами высокого ответа на лечение (генотип 2 или 3 ВГС, для лиц с генотипом 1 ВГС – «благоприятные» аллельные варианты ИЛ-28В СС (rs12979860) или TT (rs8099917)). Данная стратегия позволит оптимизировать затраты на лечение, снизив стоимость одной ремиссии на 18,5% или 36,3% (для тестирования на rs12979860 и rs8099917 соответственно) по сравнению с использованием ПЭГ-ИФН у всех пациентов.

Ключевые слова: хронический гепатит С, противовирусное лечение, интерферон, генотип вируса, интерлейкин 28В, фармакоэкономика.
The therapy with pegylated interferon, or standard interferon in combination with ribavirin (RBV) is commonly used for the treatment of chronic hepatitis C (CHC). The response to the treatment in 119 patients with CHC, depending on hepatitis C virus (HCV) genotype, and of interleukin 28B (IL-28B) gene polymorphism: rs12979860 and rs8099917 was analyzed. Supported own data and conducted pharmacoeconomic analysis of the algorithm of using standard and pegylated interferons in patients with CHC, based on the determination of HCV genotype and IL-28B gene polymorphism is proposed. It is recommended to use the standard interferons and RBV in patients with predictors of high response to treatment (genotype 2 or 3 HCV, for those with genotype 1 - "favorable" allelic variants of IL-28B CC (rs12979860) or TT (rs8099917)). This strategy allows optimizing the expenses for treatment, reducing the cost of remission by 18.5% or 36.3% (for testing for rs12979860 and rs8099917, respectively) compared with the use of pegylated interferon in all the patients.

**Keywords:** chronic hepatitis C, antiviral treatment, interferon, genotype, interleukin 28B pharmacoeconomics.
Научные исследования

dиктором СВО у ВГС-инфицированных пациентов с генотипом 1, его способность прогнозирования у каждого отдельного пациента является совсем не абсолютной. Поэтому генотипирование ИЛ-28В не должно быть единственным фактором при выборе стратегии и продолжительности лечения. Предполагается, что генотипирование rs12979860 и rs8099917 перед началом противовирусного лечения позволит выбрать оптимальную продолжительность лечения у пациентов с 1-ым генотипом ВГС [9].

У лиц молодого возраста с прогностически благоприятными вариантами полиморфизма ИЛ-28В и отсутствием выраженного фиброза печени предполагается возможность успешного использования не только ПЭГ-ИФН, но и препаратов стандартного («короткого») интерферона (ИФН) и РБВ [10]. Имеются убедительные доказательства фармакоэкономической эффективности применения стандартных интерферонов для лечения пациентов с ВГС [11, 12]. Ранее нами оценивались экономические последствия естественного течения ВГС и фармакоэкономическая эффективность двух схем терапии, сделан вывод о возможности применения препаратов ИФН и РБВ для лиц с предикторами ответа на противовирусную терапию [13].

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 119 пациентов (65% мужчин, средний возраст 41,1 лет) из г. Гомеля и г. Минска, которые получали препараты ИФН либо ПЭГ-ИФН в комбинации с РБВ. Из них генотип 1 ВГС имели 86 человек (71,4%), генотип 2 или 3 – 34 человека (28,6%). Получал ИФН и РБВ 61 пациент, ПЭГ-ИФН и РБВ – 58 пациентов. У всех пациентов оценен ответ на лечение (СВО).

Для выявления SNP 39743165T>G (rs8099917) и SNP 39738787C>T (rs12979860) гена ИЛ-28В (классификация NCBI) использовали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в модификации ПЦР-ПДФ (полимеразы длин рестрикционных фрагментов). В качестве матрицы для исследований использовался ДНК, выделенный из лейкоцитов периферической крови. Детекцию продуктов ПЦР проводили с помощью гель-электрофотографии, верификацию полученных данных проводили с помощью мелтинга (плавления) рестрикционных фрагментов.

При оценке схем лечения принято, что терапия ХС с генотипом 1 ВГС длится 48 недель, а терапия при генотипах 2 и 3 – 24 недели. В качестве критерия клинической эффективности был принят СВО, учитывающий только прямые затраты на лечение (средняя стоимость препаратов в млн белорусских рублей (БР) в аптечной сети). Приняты средние дозировки препаратов: стандартного интерферона α2а – 3 мкг/ед. через день, ПЭГ-ИФН-α2а – 180 мкг/ед., РБВ – 1000 мг/сут. Прочие затраты (стоимость обследования до лечения и в его процессе, нахождения в стационаре и т.п.) приняты равными для всех схем лечения.

Для расчета 95%-го доверительного интервала (95%-й ДИ) в оценке дозах использовал откорректированный метод Вальда. При сравнении частот в таблицах 2x2 использован точный критерий Фишера. Для оценки влияния аллельных вариантов гена ИЛ-28В на эффективность лечения применялся метод логистической регрессии с расчетом отношения шансов (ОШ) и его 95%-го ДИ.

«Рецепт» № 6 (98), 2014
Результаты и обсуждение

Всего на терапию ответили 26 пациентов с 1-м генотипом БГС из 85 (30,6%) и 24 пациента с генотипами БГС 2/3 из 34 (70,6%). На терапию ИФН + РБВ ответили 10 из 43 (23,3%) пациентов с 1-м генотипом БГС и 12 из 18 (66,7%) — с генотипами 2/3. В то же время на курс лечения ПЗГ-ИФН + РБВ ответили 16 из 42 (38,1%) лиц с генотипом 1 БГС и 12 из 16 (75%) лиц с генотипами БГС 2/3.

Проведена частота ответа на противовирусное лечение у пациентов с ХС с различными аллельными вариантами SNP гена ИЛ-28В и у лиц в зависимости от генотипа БГС: 1-й генотип или 2-й и 3-й генотипы (табл. 1).

Частота ответа на лечение в группе пациентов с 1-м генотипом БГС имела четкую зависимость от аллельных вариантов rs8099917. Она была выше у лиц с вариантом TT – 53,1%, ниже — при варианте TG (19,6%, р=0,002 в сравнении с вариантом TT) и не отмечена у лиц с вариантом GG (0%). Шанс ответа при варианте TT был выше, чем при вариантах TG и GG (ОШ=5,5; 2,0–15,0). Среди пациентов с генотипами 2 или 3 статистически значимых различий не было выявлено (ОШ=1,3; 0,3–5,8).

Аллельные варианты SNP rs12979860 также влияют на эффективность лечения ХС у лиц с 1-м генотипом БГС. Аллельный вариант СС соответствовал частоте СВО 84,6%, что в 4 раза выше, чем при гетерозиготном варианте CT (21,8%; p<0,001), а при гомозиготном носительстве мутантного аллеля TT частота СВО равна 0%. Шанс ответа на лечение при варианте СС намного выше, чем при других вариантах (ОШ=26,7; 6,1–116,6). Среди пациентов с генотипами 2 или 3 аллельные варианты SNP rs12979860 видимо не влияли на эффективность противовирусного лечения (ОШ=1,8; 0,4–8,1).

Учитывая, что при генотипах БГС 2/3 полиморфизм ИЛ-28В не связан с эффективностью лечения, в дальнейшем нами сравнивалась эффективность лечения только пациентов с 1-м генотипом БГС в зависимости от вида применяемой терапии (ИФН + РБВ или ПЗГ-ИФН + РБВ, табл. 2).

В целом для пациентов с 1-м генотипом БГС терапия ПЗГ-ИФН + РБВ была более результативной (СВО 38,1%; 25,0–53,2), чем применение ИФН + РБВ (СВО 23,3%; 13,0–37,9). «Благоприятный» вариант TT-полиморфизма rs9343165>T>G соответствует частоте СВО более 50%, даже при использовании «стандартного» ИФН + РБВ. При гетерозиготном варианте TG эффективнее применять схемы на основе ПЗГ-ИФН + РБВ (29,2% против

| Таблица 1 |
| Частота ответа на противовирусное лечение у пациентов с ХС с различными аллельными вариантами SNP гена ИЛ-28В в зависимости от генотипа БГС |

<table>
<thead>
<tr>
<th>SNP гена ИЛ-28В</th>
<th>Варианты генотипов</th>
<th>Ответ, % (95%-й ДИ) пациенты с генотипом 1 БГС (n=85)</th>
<th>Ответ, % (95%-й ДИ) пациенты с генотипами 2/3 БГС (n=34)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>39743165T&gt;G</td>
<td>TT</td>
<td>17/32 (53,1%; 36,5–69,1)</td>
<td>16/22 (72,7%; 51,6–87,1)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>TG</td>
<td>9/46 (19,6%; 10,4–33,4)</td>
<td>7/11 (63,6%; 35,2–85,0)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>GG</td>
<td>0/7 (0%; 0–40,4)</td>
<td>1/1 (100%; 16,8–100)</td>
</tr>
<tr>
<td>39738787C&gt;T</td>
<td>CC</td>
<td>14/16 (84,6%; 62,7–97,8)</td>
<td>11/14 (78,6%; 51,7–93,2)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>CT</td>
<td>12/55 (21,8%; 12,8–34,5)</td>
<td>11/17 (64,7%; 41,2–82,8)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>TT</td>
<td>0/14 (0%; 0–25,2)</td>
<td>2/3 (66,7%; 20,2–94,4)</td>
</tr>
<tr>
<td>SNP генов</td>
<td>Варианты генотипов</td>
<td>Ответ, % 95% ДИ ИФН + РБВ (n=43)</td>
<td>Ответ, % 95% ДИ ПЭГ-ИФН + РБВ (n=42)</td>
</tr>
<tr>
<td>---------</td>
<td>--------------------</td>
<td>-------------------------------</td>
<td>----------------------------------</td>
</tr>
<tr>
<td>ИЛ-28B</td>
<td>TT</td>
<td>8/15 (53,3%; 30,1–75,2)</td>
<td>9/17 (52,9%; 31,0–73,8)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>TG</td>
<td>2/22 (9,1%; 1,3–29,0)</td>
<td>7/24 (29,2%; 14,7–49,4)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>GG</td>
<td>0/6 (0%; 0–44,3)</td>
<td>0/1 (0%; 0–83,3)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>CC</td>
<td>7/9 (77,8%; 44,3–94,7)</td>
<td>7/7 (100%; 59,6–100)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>CT</td>
<td>3/25 (12,0%; 3,3–30,8)</td>
<td>9/30 (30,0%; 16,5–48,0)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>TT</td>
<td>0/9 (0%; 0–34,5)</td>
<td>0/5 (0%; 0–48,9)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

9,1% ИФН + РБВ). Шанс ответа на лечение был выше у пациентов с 1-м генотипом ВГС и вариантом TT при использовании «стандартного» ИФН (ОШ=12,0; 2,4–61,1) и у пациентов, получавших ПЭГ-ИФН + РБВ, хотя у них он не достигал статистической значимости (ОШ=2,9; 0,8–10,5).

Полиморфизм rs12979860 также четко ассоциирован с результативностью противовирусного лечения, причем значения СВО были выше у лиц, получавших ПЭГ-ИФН + РБВ. Максимальная эффективность схем терапии соответствовала аллельному варианту СС (77,8% для схемы ИФН + РБВ и 100% для схемы ПЭГ-ИФН + РБВ), при гетерозиготном варианте СТ – частота СВО в 3,3–6,5 раз ниже (12% и 30% соответственно). Шанс ответа на терапию был значительно выше у лиц с вариантом CC по сравнению с иными вариантами: как для схемы ИФН + РБВ (ОШ=27,0; 4,4–164,6), так и для схемы ПЭГ-ИФН + РБВ (ОШ=41,8; 2,2–805,2).

Была проанализирована эффективность терапии при сочетании различных аллельных вариантов SNP rs8099917 и rs12979860 у лиц с 1-м генотипом ВГС. Найлучшие результаты лечения (СВО 87,5%; 62,7–97,8) соответствовали сочетанию «благоприятных» вариантов TT и CC соответственно. При сочетании гетерозиготных вариантов (ТГ и СТ) СВО составил 22,5% (95%-й ДИ 12,1–37,2). Сочетание TT (rs8099917) и СТ (rs12979860) приводит к СВО в 23,1% случаев (95%-й ДИ 7,5–50,9). Остальные варианты (соответственно ТТ+ТГ, ТГ+ТТ, GG+CT, GG+TT) были малочислены, СВО не был достигнут ни у одного из 16 пациентов.

**Фармакоэкономический анализ**

Расчеты соотношения затрат/эффективность (стоимость одной ремиссии) в зависимости от генотипа вируса при использовании двух схем терапии: 1) ИФН + РБВ; 2) ПЭГ-ИФН-α2а+РБВ опубликованы нами ранее [13].

Для снижения затрат на противовирусное лечение ХСН нами предложен алгоритм дифференцированного назначения препаратов ИФН + РБВ и ПЭГ-ИФН + РБВ, основанный на определении генотипа ВГС и полиморфизма гена ИЛ-28Б для лиц с 1-м генотипом вируса (см. рис.).

Для лечения пациентов со 2-м или 3-м генотипами НСВ применяется ИФН + РБВ на протяжении 24 недель (частота СВО, по нашим данным, 67%). Для пациентов с генотипом 1 ВГС (встречаемость 67% среди лиц с ХСН [4]) проведен расчет экономической эффективности определения SNP гена ИЛ-28Б (SNP 39738787С>T (rs12979860)). При «благоприятном» аллельном варианте CC (rs12979860; встречаемость 19% среди лиц с генотипом 1 ВГС)
Алгоритм применения препаратов стандартного и патогенномоделированного интерферона пациентам с хроническим гепатитом C на основе определения генотипа вируса и полиморфизма гена интерлейкина-28B

Наличие ХГС при согласии пациента и отсутствии противопоказаний к интерферонотерапии

Этап 1. Забор материала и выделение РНК/ДНК

Этап 2. Определение генотипа ВГС

Генотипы ВГС 2 или 3

Генотип ВГС 1

Этап 3. Определение SNP гена ИП-28B SNP 39738787C>T (rs12979860) и/или 39743165T>G (rs8099917)

Аллельный вариант CC (rs12979860) и/или TT (rs8099917)

Аллельные варианты СТ и ТТ (rs12979860) и/или TG и GG (rs8099917)

Этап 4. Курс лечения ИФН + РБВ в течение 24 недель

Этап 4. Курс лечения ПЭГ – ИФН + РБВ в течение 48 недель, или «тройная» терапия

Алгоритм дифференцированного лечения ХГС предлагается применять ИФН + РБВ (частица СВО, по нашим данным, 78%). Для лиц с плохим прогнозом эффективности терапии (генотип 1, аллельные варианты СТ и ТТ, 81% из лиц с генотипом 1 ВГС) следует использовать ПЭГ-ИФН + РБВ (частица СВО 26%). В таком случае из 100 курсов терапии ХС будут 33 курса ИФН + РБВ длительно 24 недели (стоимость 130,548 млн бель. руб.), 13 курсов ИФН + РБВ длительно 48 недель (стоимость 102,856 млн бель. руб.) и 54 курса ПЭГ-ИФН + РБВ длительно 48 недель (стоимость 667,482 млн бель. руб.). Частота СВО при данных схемах: 67%, 78% и 26% соответственно, т.е. всего из 100 пациентов с ХГС достижение СВО можно предполагать у 46. Средние затраты на 1 курс терапии – 69,069 млн бель. руб. Стоимость 1 ремиссии – 150,15 млн бель. руб.

При использовании SNP 39743165T>G (rs8099917) у лиц с благоприятным вариантом ТТ (встречаемость 38% среди лиц с генотипом 1 ВГС) и рекомендуется применять ИФН + РБВ (частица СВО 53%). Для лиц с плохим прогнозом эффективности терапии (генотип 1, аллельные варианты TG и GG, 62% из лиц с генотипом 1 ВГС) следует использовать ПЭГ-ИФН + РБВ (частица СВО 26%). В таком случае из 100 курсов терапии ХС будут 33 курса ИФН + РБВ длительно 24 недели (стоимость 130,548 млн бель. руб.), 25 курсов ИФН+РБВ длительно 48 недель (стоимость 197,8 млн бель. руб.) и 42 курса ПЭГ-ИФН + РБВ длительно 48 недель (стоимость 5190,486 млн бель. руб.). Частота СВО при данных схемах 67%, 53% и 26% соответственно, т.е. всего из 100 пациентов с ХГС...
Научные исследования

dостижение СВО можно предполагать у 47. Средние затраты на 1 курс терапии - 55,188 млн бел. руб. Стоимость 1 ремиссии - 117,422 млн бел. руб.

Для сравнения, если не использовать тестирование на SNP ИЛ-28B, а всем пациентам назначать лечение ПЭГ-ИФН + РБВ, с учетом распространенности генотипов ВГС в РБ и частоты СВО согласно нашим и литературным данным [13], средние затраты на курс терапии составят 103,192 млн бел. руб, СВО 56%, стоимость 1 ремиссии - 184,271 млн бел. руб. Таким образом, применение предложенного алгоритма приводит к снижению стоимости 1 ремиссии на 18,3% при использовании тестирования SNP 39738787C>T (rs12979860) и на 36,3% - при использовании SNP 39743165T>G (rs8099917).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате работы установлено прогностическое значение полиморфизма гена ИЛ-28B (rs8099917 и rs12979860) для пациентов с 1-м генотипом ВГС для лиц с генотипами 2 или 3 прогностическое значение данных SNP не установлено. Обследование на эти два SNP гена ИЛ-28B можно рекомендовать перед началом лечения всем пациентам с генотипом 1 ВГС для прогноза ответа на лечение. У пациентов с 1-м генотипом ВГС данные SNP эффективно прогнозируют ответ на терапию как для схемы ИФН + РБВ, так и для схемы ПЭГ-ИФН + РБВ. Поэтому при невозможности использования схем с ПЭГ-ИФН + РБВ у лиц с «благоприятными» аллельными вариантами следует ожидать высокую эффективность лечения и стандартными интерферонами.

В целом снижение затрат на лечение предлагается использовать дифференцированный подход для пациентов с различными генотипами вируса и полиморфизмом ИЛ-28B для 1-го генотипа ВГС. Проведение стандартных интерферонов и РБВ для пациентов с предикторами высокого ответа на лечение (генотип 2 или 3 ВГС, "благоприятные" аллельные варианты SNP ИЛ-28B CC (rs12979860) и TT (rs8099917)). Данная стратегия позволит оптимизировать затраты на лечение лиц с 1-м генотипом ВГС, снизив стоимость одной ремиссии на 18,8% или 36,3% (для тестирования на rs12979860 и rs8099917 соответственно).

■ ЛИТЕРАТУРА


