



Falk Gastro-Info

11/2017



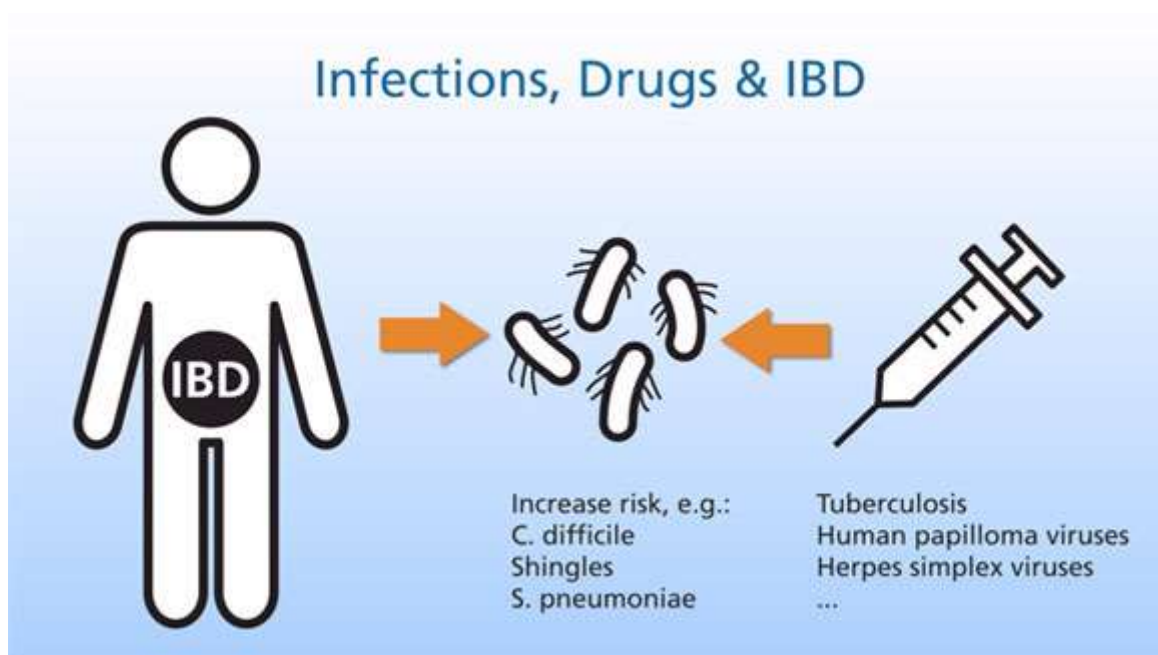
Редакторы: PD Dr. Peter Hasselblatt, Head of the Freiburg Outpatient Clinic for Ileal Diseases, D Dr. Christoph Neumann-Haefelin, Head of the Freiburg Liver Center, Medical University Clinic of Freiburg, D-79106 Freiburg i. Br. (Germany)

Перевод: к.м.н А.Ю. Соколов, кафедра фармакологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

Видео

Всегда помните о лекарственно-вызванном риске инфекции при воспалительных заболеваниях кишечника

Некоторые фармакотерапевтические средства для лечения ВЗК могут повышать риск возникновения инфекции. В частности, это относится к системным кортикостероидам и биопрепаратам. В дополнение к общему риску развития инфекций, риск возникновения серьезных инфекций также существенно повышается при проведении терапии. В этом отношении лечение месалазином, равно как и антибиотиками, не является проблематичным, кроме риска инфекции *Clostridium difficile*.



Нажмите ссылку для перехода на просмотр видео (видео на английском языке)

http://media.falkfoundation.de/fileadmin/media/VR_S206_Madrid_ENG_FINAL_mittel.mp4

*Video report presented by Dr. Eugeni Domènech, Badalona, Spain at the Symposium 206 "From the New and Complex Concepts to the Real Patient: Science and Clinic in IBD", March 31 – April 1, 2017 in Madrid, Spain.
© Falk Foundation e.V., Freiburg. All rights reserved.*



Lancet Oncol. 2017;18(9):1182–91

Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz HJ, Morse MA, Desai J, Hill A, Axelson M, Moss RA, Goldberg MV, Cao ZA, Ledezne JM, Maglinte GA, Kopetz S, André T

Ниволумаб у пациентов с метастатическим колоректальным раком с мутациями «microsatellite instability-high» (MSI-H) или «mismatch repair deficient» (dMMR): фаза 2 открытого многоцентрового исследование CheckMate 142 [Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): An open-label, multicenter, phase 2 study]

Введение: пациенты с метастатическим колоректальным раком с мутациями «DNA mismatch repair-deficient (dMMR)/microsatellite instability-high (MSI-H)» имеют плохой прогноз после стандартной химиотерапии; сама опухоль характеризуется высокими уровнями опухолевых неоантигенов, инфильтрирующими опухоль лимфоцитами и регуляторами иммунных контрольных точек. В опухолях других типов все эти особенности ассоциированы с ответом на PD-1-блокаду. Поэтому авторы задались целью изучить ниволумаб, ингибитор иммунной контрольной точки PD-1, у пациентов с метастатическим колоректальным раком с мутациями dMMR/MSI-H.

Методы: во 2 фазу текущего многоцентрового открытого исследования включались взрослые (≥ 18) пациенты с гистологически подтвержденным рецидивирующим или метастатическим колоректальным раком, расцененным как dMMR/MSI-H-форма локально в 31 центре (академические учреждения или стационары) в 8 странах (Австралия, Бельгия, Канада, Франция, Ирландия, Италия, Испания и США). Критерием отбора было сохранение прогрессии заболевания на назначение как минимум 1 предшествующей схемы лечения, включающей фторпиримидин и оксалиплатин или иринотекан, либо непереносимость этих препаратов. Участники получали ниволумаб в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели до тех пор, пока не произойдет любое из следующих событий: прогрессирование заболевания, смерть, неприемлемые токсические эффекты или исключение из исследования. Первичной конечной точкой был оцениваемый исследователями объективный ответ согласно Критериям оценки ответа солидных опухолей (версия 1.1). Все пациенты, получившие как минимум 1 дозу исследуемого препарата, включались во все анализы.

Результаты: из 74 пациентов, включенных в исследование за период между 12 марта 2014г и 16 марта 2016г, 40 (54%) человек ранее уже проходили 3 и более курсов лечения. За медиану времени наблюдения в 12 месяцев (межквартильный размах 8.6–18.0), 23 из 74 пациентов (31.1%, 95% доверительный интервал [ДИ]: 20.8–42.9) достигли оцениваемый исследователями объективный ответ и у 51 пациента (69%, 95% ДИ: 57–79) заболевание контролировалось в течение 12 и более недель. Медиана продолжительности ответа еще не была достигнута; все респондеры были живы и у 8 человек продолжительность ответов составляла 12 и более месяцев (12-месячная оценка Каплан-Мейера - 86%, 95% ДИ: 62–95). Наиболее частым нежелательным событием 3 или 4 степени, связанным с приемом препарата, было повышение концентраций липазы (6 [8%]) и амилазы (2 [3%]). 23 пациента (31%) умерло во время исследования; по мнению исследователей, ни одна из этих смертей не была связана с лечением.

Интерпретация: использование ниволумаба сопровождалось надежными ответами и контролем заболевания у ранее получавших лечение пациентов с метастатическим колоректальным раком с мутациями «microsatellite instability-high» (MSI-H) или «mismatch repair deficient» (dMMR). Назначение указанного препарата может рассматриваться в качестве новой терапевтической опции для таких пациентов.

M.J. Overman, M.D., The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, TX 77030, USA, E-Mail: moverman@mdanderson.org

Gastroenterology. 2017;153(1):77–86.e6

Sands BE, Chen J, Feagan BG, Penney M, Rees WA, Danese S, Higgins PDR, Newbold P, Faggioni R, Patra K, Li J, Klekotka P, Morehouse C, Pulkstenis E, Drappa J, van der Merwe R, Gasser RA Jr

Эффективность и безопасность MEDI2070, антитела против интерлейкина 23, у пациентов с болезнью Крона умеренного и тяжелого течений: фаза 2а исследования [Efficacy and safety of MEDI2070, an antibody against interleukin 23, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease: A phase 2a study]

Введение и цели: MEDI2070 представляет собой человеческое моноклональное антитело, селективно ингибирующее интерлейкин-23 (ИЛ-23), цитокин, вовлеченный в патогенез болезни Крона (БК). Авторы проанализировали эффективность и безопасность MEDI2070 в лечении БК в фазе 2а исследования.

Методы: было проведено двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование 119 взрослых пациентов с умеренно-тяжелой БК, у которых лечение антагонистами фактора некроза опухоли оказалось безуспешным. Пациенты были рандомизированы (1:1) в основную и контрольную группы для внутривенного назначения MEDI2070 (700 мг) или плацебо, соответственно, на 0 и 4 неделях. В открытом дизайне пациенты получали MEDI2070 (210 мг) подкожно каждые 4 недели с 12 по 112 неделю. Для оценки активности заболевания использовался Индекс активности БК (CDAI).

Результаты: первичный исход, т.е. клинический ответ на 8 неделе, произошел у 49.2% пациентов основной группы (n = 59) по сравнению с 26.7% участников группы контроля (n = 60; абсолютное различие = 22.5%; 95% доверительный интервал: 5.6–39.5%; p = 0.010). Клинический ответ на 24 неделе продемонстрировали 53.8% пациентов, продолжавших «открыто» получать MEDI2070, и 57.7% пациентов, получавших плацебо в течение двойного слепого периода, а впоследствии на «открытом» этапе MEDI2070. Наиболее частыми нежелательными событиями были головная боль и назофарингит. Высокая исходная сывороточная концентрация ИЛ-22, цитокина, чья экспрессия индуцируется ИЛ-23, была ассоциирована с большей вероятностью ответа на MEDI2070 по сравнению с плацебо.

Заключение: в фазе 2а исследования пациентов с болезнью Крона умеренного и тяжелого течений, ранее безуспешно лечившихся антагонистами фактора некроза опухоли, 8 и 24 недели терапии MEDI2070 ассоциировались с клиническим улучшением.

B.E. Sands, M.D., Professor of Medicine, Dr. Henry D. Janowitz Division of Gastroenterology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, One Gustave L. Levy Place, Box 1069, Annenberg 5–12, New York, NY 10029, USA, E-Mail: bruce.sands@mssm.edu

Roblin X, Boschetti G, Williet N, Nancey S, Marotte H, Berger A, Phelip JM, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF, Del Tedesco E, Paul S, Flourie B

Снижение дозы азатиоприна у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника при проведении комбинированной терапии: открытое, проспективное и рандомизированное клиническое исследование [Azathioprine dose reduction in inflammatory bowel disease patients on combination therapy: An open-label, prospective and randomized clinical trial]

Введение: инфликсимаб (ИФЛ) в комбинации с азатиоприном (АЗА) более эффективен, чем в монотерапии, при лечении воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК).

Цель: определить оптимальную дозу АЗА для эффективной комбинированной терапии.

Методы: пациенты с ВЗК в устойчивой ремиссии, находящиеся на комбинированной терапии, были вовлечены в 1-годичное, открытое, проспективное исследование после рандомизации в три группы: первая - «АЗА стабильный» (2–2.5 мг/кг/день, n = 28), вторая - «АЗА пониженный» (доза была уменьшена вдвое до 1–1.25 мг/кг/день, n = 27) и третья - «АЗА стоп» (n = 26). Первичной конечной точкой была терапевтическая неэффективность, определяемая как возникновение клинического обострения и/или любые изменения в схеме лечения ВЗК.

Результаты: в исследование был включен 81 пациент. По итогам года терапия оказалась безуспешной у 5 (17.9%), 3 (11.1%), и 8 (30.8%) участников первой, второй и третьей групп, соответственно (p = 0.1 перекрестно по группам). Медиана минимальных уровней ИФЛ при включении в исследование мало отличалась от таковой в конце периода наблюдения в первой (3.65 против 3.45 мкг/мл, p = 0.9) и второй (3.95 против 3.60 мкг/мл, p = 0.5) группах, в то время как в третьей группе за время проведения исследования концентрация ИФЛ существенно (p = 0.02) снизилась с 4.25 до 2.15 мкг/мл. У 4 (14.3%), 4 (14.8%) и 11 (42.3%) пациентов 1-ой, 2-ой и 3-ей групп, соответственно, была зафиксирована неблагоприятная эволюция фармакокинетики ИФЛ, с которой ассоциировался порог 6-ТГН < 105 пкмоль/8 x 10⁸ эритроцитов.

Заключение: комбинированная терапия с уменьшенной дозой азатиоприна (АЗА), но не полная его отмена, не менее эффективна, чем лечение с использованием АЗА в обычной дозе.

Dr. X. Roblin, Gastroentérologie et Hépatologie Cancérologie Digestive, CHU Saint-Étienne, Hôpital Nord, Avenue Albert Raimond, 42270 Saint-Priest en Jarez, France, E-Mail: xavier.roblin@chu-st-etienne.fr



J Hepatol. 2017;67(3):568–76

Ayonrinde OT, Oddy WH, Adams LA, Mori TA, Beilin LJ, de Klerk N, Olynyk JK

Питание новорожденных и ожирение матери влияет на риск развития неалкогольной жировой болезни печени у подростков [Infant nutrition and maternal obesity influence the risk of non-alcoholic fatty liver disease in adolescents]

Введение и цели: предрасполагающими факторами для возникновения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у подростков могут быть нарастающее ожирение, неправильное питание и сидячий образ жизни, сформированные в детском возрасте. На сегодняшний день недостаточно сведений относительно ассоциации между младенческим питанием и последующей НАЖБП. Авторы оценили связь материнских факторов и питания новорожденных с последующим диагнозом НАЖБП у подростков.

Методы: для оценки ожирения печени 17-летним подросткам проводилось УЗИ печени в рамках когортного исследования «Western Australian Pregnancy (Raine) Cohort study». Проспективно зарегистрированные данные о беременности матери и младенческом вскармливании оценивались к исходам НАЖБП во время позднего подросткового возраста.

Результаты: НАЖБП была диагностирована у 15.2% из 1170 обследованных подростков. 94% находились на грудном вскармливании. Продолжительность грудного вскармливания перед началом дополнительного молочного прикорма составляла ≥ 4 месяцев у 54.4% и ≥ 6 месяцев у 40.6%. Грудное вскармливание без молочного прикорма ≥ 6 месяцев (скорректированное отношение шансов [сОШ] = 0.64, 95% доверительный интервал [ДИ]: 0.43–0.94, $p = 0.02$), ожирение матери до беременности (сОШ = 2.29, 95% ДИ: 1.21–4.32, $p = 0.01$) и подростковое ожирение (сОШ = 9.08, 95% ДИ: 6.26–13.17, $p < 0.001$) были ассоциированы с НАЖБП независимо от западного шаблона питания в возрасте 17 лет. У подростков с НАЖБП, находившихся на грудном вскармливании ≥ 6 месяцев, определялся менее неблагоприятный метаболический профиль по сравнению с подростками, получавшими грудное вскармливание < 6 месяцев. Введение дополнительного молочного прикорма в срок до 6 месяцев ассоциировалось с более высоким распространением и выраженными УЗИ-признаками тяжести НАЖБП по сравнению с началом прикорма после 6 месяцев (17.7% против 11.2%, $p = 0.003$, и 7.8% против 3.4%, $p = 0.005$, соответственно).

Заключение: Хотя неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), как правило, сопряжена с ожирением, грудное вскармливание в течение, как минимум, 6 месяцев, избегание введения раннего дополнительного молочного кормления и нормальный индекс массы тела матери до беременности могут снизить вероятность развития НАЖБП в подростковом возрасте.

N Engl J Med. 2017;377(15):1448–55

Gane E, Lawitz E, Pugatch D, Papatheodoridis G, Bräu N, Brown A, Pol S, Leroy V, Persico M, Moreno C, Colombo M, Yoshida EM, Nelson DR, Collins C, Lei Y, Kosloski M, Mensa FJ

Глекапревир и пибрентасвир у пациентов с HCV и тяжелой почечной недостаточностью [Glecaprevir and pibrentasvir in patients with HCV and severe renal impairment]

Введение: хроническая инфекция вирусом гепатита С (HCV) чаще преобладает среди пациентов с хронической болезнью почек по сравнению с лицами без почечной патологии. В свою очередь, пациенты с хронической болезнью почек (ХБП) и сопутствующей инфекцией HCV имеют более высокий риск прогрессии ХБП в конечную стадию по сравнению с пациентами с ХБП без хронического гепатита С. К сожалению, возможности лечения лиц с инфекцией HCV и запущенной ХБП весьма ограничены.

Методы: авторы провели многоцентровое, открытое исследование 3 фазы для оценки эффективности и безопасности лечения с использованием комбинации ингибитора протеазы NS3/4A глекапревира и ингибитора NS5A пибрентасвира в течение 12 недель у взрослых с инфекцией HCV 1, 2, 3, 4, 5, или 6 генотипов, имеющих скомпенсированное заболевание печени (с циррозом или без) с тяжелой почечной недостаточностью, зависимостью от диализа, или с обеими проблемами. Пациенты находились в 4 или 5 стадиях ХБП и ранее либо не получали лечения гепатита С, либо уже находились на терапии интерфероном (в т.ч. пегилированным), рибавирином, софосбувиром или комбинацией этих препаратов. Первичной конечной точкой был устойчивый вирусологический ответ (УВО) через 12 недель после окончания лечения.

Результаты: среди 104 вовлеченных в исследование пациентов у 52% определялся инфекционный генотип 1, у 16% - 2, у 11% - 3, у 19% - 4, у 2% - 5 или 6. Частота УВО составляла 98% (102/104 пациентов; 95% доверительный интервал: 95–100). Во время лечения не было пациентов с вирусологическим неответом, равно как и не было пациентов с вирусологическим рецидивом после завершения лечения. Побочными эффектами, о которых сообщало как минимум 10% пациентов, были зуд, усталость и тошнота. Серьезные нежелательные реакции были отмечены у 24% пациентов. Из-за развития побочных эффектов 4 человека преждевременно прервали лечение; 3-ое из них достигли УВО.

Заключение: 12-недельный курс лечения глекапревиром и пибрентасвиром сопровождается высокой частотой устойчивого вирусологического ответа у пациентов с хронической болезнью почек 4 и 5 стадий и инфекцией HCV

Prof. Dr. E. Gane, Liver Transplant Unit, Auckland City Hospital, 2 Park Road, Auckland 1023, New Zealand, E-Mail: edgane@adhb.govt.nz

Fung J, Wong T, Chok K, Chan A, Cheung TT, Dai JWC, Sin SL, Ma KW, Ng K, Ng KTP, Seto WK, Lai CL, Yuen MF, Lo CM

Долгосрочные исходы монотерапии энтекавиром хронического гепатита В после пересадки печени: результаты 8-летнего наблюдения [Long-term outcomes of entecavir monotherapy for chronic hepatitis B after liver transplantation: Results up to 8 years]

Пациентам с хроническим гепатитом В для профилактики рецидива заболевания после пересадки печени требуется длительное противовирусное лечение. Авторы определили долгосрочные исходы у 265 последовательно поступавших пациентов с хроническим гепатитом В после трансплантации печени, получавших монотерапию энтекавиром без иммуноглобулина против гепатита В. во время периода наблюдения регулярно проверялись вирусная нагрузка, вирусная серология и биохимические показатели функции печени. Медиана длительности наблюдения составляла 59 месяцев. Кумулятивная частота сывороточной элиминации поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) составляла 90% и 95% через 1 и 5 лет, соответственно. Спустя 1, 3, 5, и 8 лет, 85%, 88%, 87.0%, и 92% были негативны по HBsAg, соответственно, и у 95%, 99%, 100%, и 100%, соответственно, не определялась ДНК вируса. 14 пациентов оставались устойчиво позитивными по HBsAg, хотя у всех них не определялась вирусная ДНК. Значимых различий в жесткости печени между HBsAg-позитивными и HBsAg-негативными пациентами выявлено не было (5.5 против 5.2 кПа, соответственно; $p = 0.52$). Общая 9-летняя выживаемость была 85%. За период наблюдения было зафиксировано 37 случаев смерти, ни один из которых не был вследствие рецидива гепатита В.

Заключение: долгосрочная монотерапия энтекавиром высокоэффективна для предотвращения реактивации вируса гепатита В после пересадки печени у пациентов с хроническим гепатитом В и по итогам 8-летнего наблюдения сопровождается устойчивой элиминацией из сыворотки HBsAg с частотой 92%, 100%-ным отрицательным результатом при попытке выявления вирусной ДНК и отличной долгосрочной выживаемостью в 85% за 9 лет.

Dr. J. Fung, The Liver Transplant Center, Queen Mary Hospital, 102 Pokfulam Road, Hong Kong, E-Mail: jfung@gastro.hk



Hsu PI, Tsai FW, Kao SS, Hsu WH, Cheng JS, Peng NJ, Tsai KW, Hu HM, Wang YK, Chuah SK, Chen A, Wu DC; Taiwan Acid-related Disease (TARD) Study Group

Десятидневная квадротерапия, состоящая из назначения ингибитора протонной помпы, висмута, тетрациклина и левофлоксацина, более эффективна, чем стандартная тройная схема с левофлоксацином во второй линии терапии инфекции *Helicobacter pylori*: рандомизированное

контролируемое исследование [Ten-day quadruple therapy comprising proton-pump inhibitor, bismuth, tetracycline, and levofloxacin is more effective than standard levofloxacin triple therapy in the second-line treatment of Helicobacter pylori infection: A randomized controlled trial]

Цели и задачи: тройная схема, представленная ингибитором протонной помпы (ИПП), амоксициллином и фторхинолоном, рекомендована Маастрихтским консенсусом V как терапия второй линии инфекции *Helicobacter pylori* (НР). Однако частота эрадикации при использовании этой комбинации расценивается как субоптимальная. Цель настоящего исследования – сравнить эрадикационную эффективность двух схем: эзомепразол-висмут-тетрациклин-левофлоксацин (ТЛ-квадро) и эзомепразол-амоксициллин-левофлоксацин (АЛ-трио).

Методы: последовательно поступавшие НР-инфицированные лица после неудачной терапии первой линии были рандомизированы для получения либо ТЛ-квадро-схемы (эзомепразол 40 мг 2 р.д., висмут 120 мг 4 р.д., тетрациклин 500 мг 4 р.д., и левофлоксацин 500 мг 1 р.д.), либо АЛ-трио-схемы (эзомепразол 40 мг 2 р.д., амоксициллин 500 мг 4 р.д., и левофлоксацин 500 мг 1 р.д.) в течение 10 дней. НР-статус оценивался спустя 6 недель после окончания исследования.

Результаты: исследование было остановлено после промежуточного анализа. Из 50 пациентов группы ТЛ-квадро, успешная эрадикация НР произошла у 49 (98.0%); из 52 участников группы АЛ-трио такой же результат показало лишь 36 (69.2%) человек. Анализ «Intention-to-treat» показал, что ТЛ-квадро-режим позволяет добиться существенно большей частоты эрадикации по сравнению с АЛ-трио-схемой (различие: 28.8%; 95% доверительный интервал: 15.7–41.9%; $p < 0.001$). Анализ «Per-protocol» дал схожий результат (97.8% против 68.6%; $p < 0.001$). В обеих группах отмечались сопоставимые частоты нежелательных реакций (22.0% против 11.5%) и приверженности лечению (90.0% против 98.1%). Анализ подгрупп показал, что ТЛ-квадро-схема превосходила АЛ-трио-режим у пациентов с неудачей при проведении либо стандартной тройной терапии (100% против 75.0%; $p = 0.010$), либо безвисмутовой квадротерапии (95.0% против 52.6%; $p = 0.003$).

Заключение: 10-дневная квадротерапия, подразумевающая назначение ИПП, висмута, тетрациклина и левофлоксацина, является хорошим вариантом для эрадикационного лечения инфекции *Helicobacter pylori* после безуспешных назначений стандартной тройной схемы или безвисмутовой квадротерапии.

Dr. Dr. D.-C. Wu, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Kaohsiung Medical University Hospital, Kaohsiung City 807, No. 100, Tz-You First Road, Kaohsiung 813, Taiwan, E-Mail: dechwu@yahoo.com

Gastroenterology. 2017;153(3):702–10

Klatte DCF, Gasparini A, Xu H, de Deco P, Trevisan M, Johansson ALV, Wettermark B, Ärnlöv J, Janmaat CJ, Lindholm B, Dekker FW, Coresh J, Grams ME, Carrero JJ

Связь между использованием ингибиторов протонной помпы и риском прогрессии хронической болезни почек [Association between proton-pump inhibitor use and risk of progression of chronic kidney disease]

Введение и цели: использование ингибиторов протонной помпы (ИПП) ассоциируется с острым повреждением почек, а недавние исследования показали, что возможна связь с риском развития хронической болезни почек (ХБП).

Методы: авторы провели ретроспективный анализ с использованием «Стокгольмской базы данных измерений креатинина», которая содержит информацию по диагнозам, выписанным рецептам и результатам лабораторных тестов для всех жителей Стокгольмского региона с 2007 по 2010 гг. Были идентифицированы новые потребители ИПП (n = 105,305) и Н2-блокаторов (Н2Б; n = 9578); данные по состоянию почек собирались с медианой 2,7 года. Первичным исходом была прогрессия ХБП, определяемая как двукратное увеличение уровня креатинина или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на 30% и более. Вторичными исходами были конечная стадия болезни почек и острое их повреждение. Полная подборка повторных рецептов на ИПП и Н2Б в аптеках Швеции позволила смоделировать зависимый от времени риск, связанный с кумулятивным действием ИПП.

Результаты: по сравнению с пациентами на Н2Б, пациенты на ИПП имели повышенный риск удвоения уровня креатинина (1985 событий; скорректированное отношение рисков [ОР] = 1.26; 95% ДИ: 1.05–1.51) и снижения СКФ на 30% и более (11,045 событий; ОР = 1.26; 95% ДИ: 1.16–1.36). Применение ИПП также ассоциировалось с развитием конечной стадии болезни почек (ОР = 2.40; 95% ДИ: 0.76–7.58) и острого повреждения почек (ОР = 1.30; 95% ДИ: 1.00–1.69). Была выявлена градуированная ассоциация между кумулятивным действием ИПП – но не Н2Б - и риском прогрессии ХБП.

Заключение: инициация терапии ИПП и их кумулятивное действие ассоциируется с повышением риска прогрессии хронической болезни почек в большой когорте пациентов, относящихся к системе здравоохранения Северной Европы. Несмотря на причинно-следственную связь ассоциация была умеренной по величине и нельзя исключить остаточное вмешательство внешних факторов.

Dr. Dr. J.J. Carrero, Department of Medical Epidemiology and Biostatistics (MEB), Karolinska Institutet, Nobels väg 12A, Box 281, 171 77 Stockholm, Sweden, E-Mail: juan.jesus.carrero@ki.se

Lancet. 2017;389(10087):2375–82

Chan FKL, Ching JYL, Tse YK, Lam K, Wong GLH, Ng SC, Lee V, Au KWL, Cheong PK, Suen BY, Chan H, Kee KM, Lo A, Wong VWS, Wu JCY, Kyaw MH

Желудочно-кишечная безопасность целекоксиба по сравнению с напроксеном у пациентов с кардиотромботическими заболеваниями и артритом после кровотечения из верхних этажей ЖКТ (CONCERN): индустриально-независимое, рандомизированное, двойное слепое, двойное имитационное исследование [Gastrointestinal safety of celecoxib versus naproxen in patients with cardi thrombotic diseases and arthritis after upper gastrointestinal bleeding (CONCERN): An industry-independent, double-blind, double-dummy, randomized trial]

Введение: существующие клинические рекомендации содержат противоречивую информацию относительно пациентов с высоким риском как сердечно-сосудистых, так и желудочно-кишечных событий, продолжающих нуждаться в нестероидных противовоспалительных средствах (НПВС). Авторы выдвинули гипотезу, что ЦОГ-2-селективные НПВС в комбинации с ингибитором протонной помпы (ИПП) превосходят неселективные НПВС+ИПП с точки зрения предотвращения рецидива кровотечения из язвы у постоянно принимающих аспирин пациентов с язвенным кровотечением в анамнезе.

Методы: в индустриально-независимое, рандомизированное, двойное слепое, двойное имитационное исследование, проведенное в 1 академическом стационаре Гонг-Конга, отбирались пациенты с артритом и кардиотромботическими заболеваниями, имевшие в анамнезе кровотечения из верхних отделов ЖКТ, находящиеся на терапии НПВС и постоянно принимающие аспирин. После заживления язвы,

независимый персонал с помощью автоматически генерируемых номеров случайного распределения рандомизировал негативных по *Helicobacter pylori* пациентов в соотношении 1:1 для перорального приема либо целекоксиба 100 мг дважды в день плюс эзомепразол 20 мг один раз в сутки, либо напроксена 500 мг дважды в день плюс эзомепразол 20 мг один раз в сутки в течение 18 месяцев. Все пациенты возобновили прием аспирина по 80 мг один раз в день. Режимы терапии маскировались и для пациентов, и для исследователей. Первичной конечной точкой был рецидив кровотечения из верхних отделов ЖКТ в течение 18 месяцев. Первичная конечная точка и вторичные конечные точки безопасности анализировались в модифицированной популяции «intention-to-treat».

Результаты: между 24 мая 2005 г и 28 ноября 2012 г в исследование было вовлечено 514 пациентов, рандомизированных по 257 человек в каждую из групп; все участники были включены в популяцию «intention-to-treat». Рецидив ЖКТ-кровотечения произошел у 14 пациентов группы целекоксиба (у 9 из язв желудка и у 5 – из дуоденальных язв) и 31 пациента группы напроксена (у 25 из язв желудка, у 3 из дуоденальных язв, у 1 – смешанный вариант, т.е. из язв желудка и 12-перстной кишки, и у 2 кровоточили эрозии). Кумулятивная распространенность рецидива кровотечения за 18 месяцев составляла 5.6% (95% ДИ: 3.3–9.2) в группе целекоксиба и 12.3% (95% ДИ: 8.8–17.1) в группе напроксена ($p = 0.008$; примерное отношение рисков = 0.44, 95% ДИ: 0.23–0.82; $p = 0.010$). За исключением достигших конечные точки исследования пациентов, у 21 (8%) участника группы целекоксиба и 17 (7%) пациентов группы напроксена развились нежелательные события, требующие прекращения терапии. Во время исследования не было зафиксировано ни одного случая смерти, связанной с проводимым лечением.

Интерпретация: у пациентов с высоким риском развития как сердечно-сосудистых, так и желудочно-кишечных событий, требующих одновременного назначения аспирина и НПВС, целекоксиб в сочетании с ингибитором протонной помпы является предпочтительным выбором с точки зрения снижения риска рецидива кровотечения из верхних отделов ЖКТ. Следует избегать назначения напроксена несмотря на его общепринятую сердечно-сосудистую безопасность.

Prof. Dr. F.K.L. Chan, Department of Medicine and Therapeutics, The Chinese University of Hong Kong, 9/F, Prince of Wales Hospital, 30–32 Ngan Shing Road Shatin, Hong Kong, E-Mail: fkfchan@cuhk.edu.hk



Am J Gastroenterol. 2017;112(9):1366–72

Kirkegård J, Mortensen FV, Cronin-Fenton D

Хронический панкреатит и риск развития рака поджелудочной железы: систематический обзор и мета-анализ [Chronic pancreatitis and pancreatic cancer risk: A systematic review and meta-analysis]

Хронический панкреатит (ХП) является предполагаемым фактором риска развития рака поджелудочной железы (РПЖ). Цель настоящего исследования заключалась в оценке степени этой ассоциации и влияния на неё фактора времени. По базам данных Medline и Embase авторы провели поиск опубликованных результатов обсервационных исследований, в которых изучалась связь между ХП и РПЖ, и рассчитали общие оценки эффекта (ОЭ) с ассоциированным 95% доверительным интервалом (ДИ), используя мета-аналитическую модель случайных эффектов. ОЭ стратифицировались по длительности периода наблюдения от момента постановки диагноза ХП до развития РПЖ (период задержки). Надежность результатов проверялась в анализе чувствительности. Было найдено 13 подходящих исследований. Объединенные ОЭ для РПЖ у пациентов с ХП были 16.16 (95% ДИ: 12.59–20.73) для лиц, диагностированных по РПЖ в пределах 2 лет с момента постановки диагноза ХП. Риск РПЖ у пациентов с ХП уменьшался с увеличением периода задержки до 5 лет (ОЭ = 7.90; 95% ДИ: 4.26–14.66) и был минимальным при сроке 9 лет (ОЭ = 3.53; 95% ДИ: 1.69–7.38).

Заключение: ХП повышает риск развития РПЖ, но эта ассоциация уменьшается с течением времени. Спустя 5 лет после диагностики пациенты с ХП имеют почти 8-кратно повышенный риск возникновения РПЖ. Эти данные говорят о том, что общепринятая практика введения 2-летнего периода задержки в этих исследованиях может оказаться недостаточной. Кроме того, во избежание недосмотра и пропуска РПЖ рекомендуется тщательное наблюдение в течение первых лет с момента диагностики ХП.

Dr. J. Kirkegård, Department of Surgery, HPB Section, Aarhus University Hospital, Nørrebrogade 44, 8000 Aarhus C, Denmark, E-Mail: jakkir@rm.dk

Научная литература

Azathioprine and alternatives in the treatment of inflammatory bowel diseases

Author: K. Herrlinger

(53 pages)

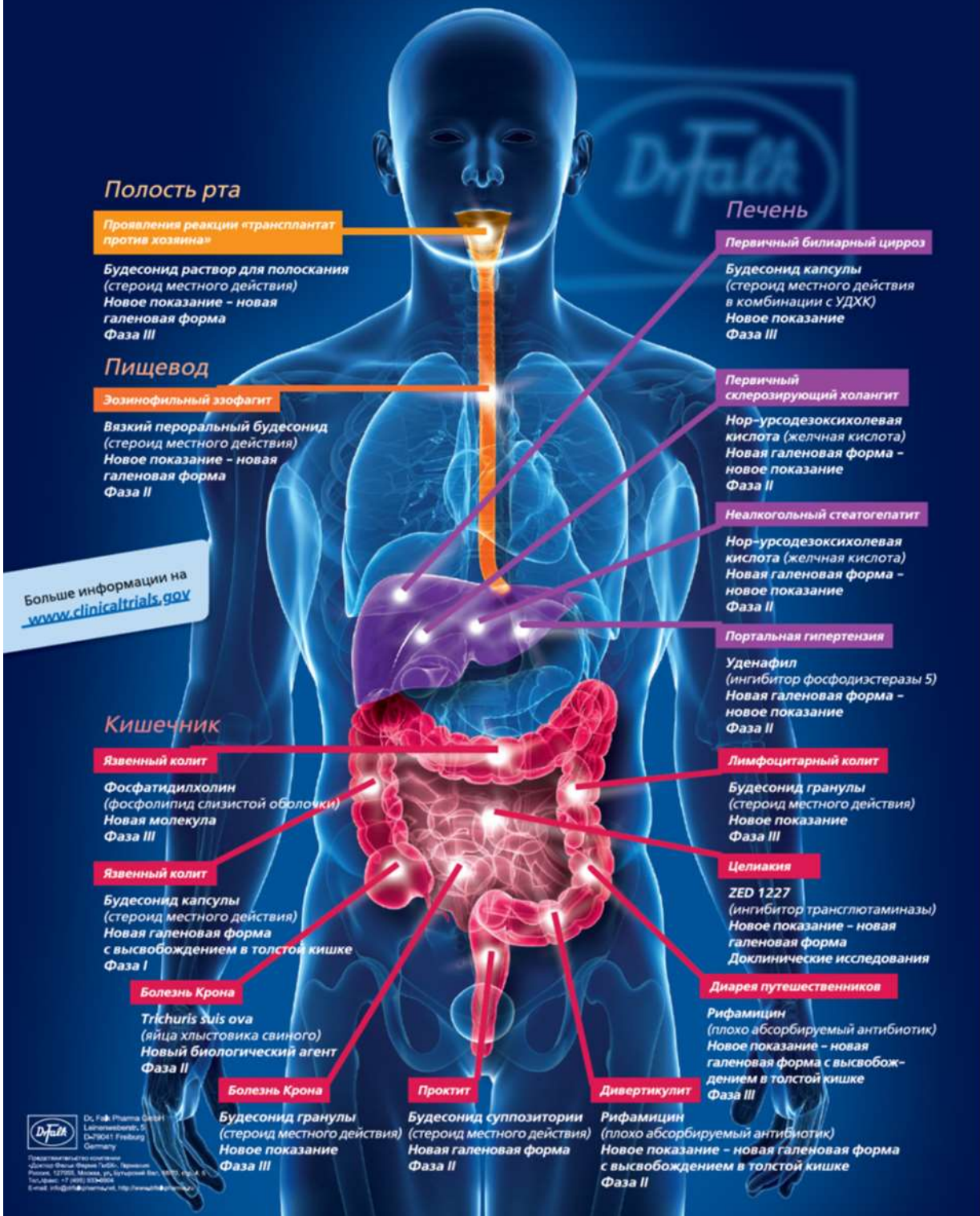


Скачать PDF:

http://newsletter.dr.falkpharma.de/FGI_11-17/AZ3e_1-7-17.pdf



Передовые исследования в области гастроэнтерологии и гепатологии



Больше информации на www.clinicaltrials.gov

Dr. Falk Pharma GmbH
 Lichtenbergrasse 5
 D-79641 Freiburg
 Germany
 Подразделение во компании
 «Доктор Фальк Фарма» ООО, «Фарма»
 Москва, 125080, Мясницкая ул./Тверской Вост. 10/10, этаж 6
 Тел./факс: +7 (495) 5334059
 E-mail: info@drfalk.com, http://www.drfalk.com