

Адалимумаб индуцирует и поддерживает восстановление слизистой оболочки кишечника у пациентов с болезнью Крона: результаты исследования EXTEND

Венгерские ученые опубликовали результаты исследования EXTEND, посвященного изучению способности адалимумаба индуцировать и поддерживать восстановление слизистой оболочки кишечника у пациентов с болезнью Крона (БК). В этом рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании приняли участие 135 больных БК с умеренным или тяжелым течением заболевания. Степень эрозивно-язвенного повреждения слизистой оболочки на момент включения в исследование оценивали по результатам илеоколоноскопии. Всем пациентам проводили индукционную терапию адалимумабом (подкожное введение препарата в дозе 160 мг на 0-й неделе, 80 мг на 2-й неделе лечения). На 4-й неделе лечения больных рандомизировали для приема 40 мг адалимумаба или плацебо 1 раз в две недели до 52-й недели терапии. Контрольную колоноскопию проводили на 12-й и 52-й неделе лечения.

Полное восстановление слизистой оболочки кишечника к 12-й неделе терапии было зарегистрировано у 27% больных, получавших адалимумаб, и у 13% пациентов, принимавших плацебо ($p=0,056$); к 52-й неделе лечения этот показатель в группе адалимумаба и плацебо составил соответственно 24 и 0% ($p<0,001$). Частота достижения эндоскопической ремиссии (определенной в соответствии с эндоскопическим индексом тяжести БК) среди участников, получавших адалимумаб и плацебо, к 12-й неделе терапии была равна соответственно 52 и 28% ($p=0,006$); к 52-й неделе лечения – 28 и 3% ($p<0,001$). Частота достижения клинической ремиссии (диагностированной при помощи индекса активности БК) была выше среди пациентов из группы адалимумаба как к 12-й (47 vs 28%; $p=0,021$), так и к 52-й неделе терапии (33 vs 9%; $p=0,001$) по сравнению с соответствующим показателем у больных из группы плацебо. На протяжении всего исследования было зарегистрировано несколько случаев развития инфекционной патологии: 5 эпизодов тяжелых инфекционных осложнений (1 случай при проведении индукционной терапии, 4 случая в немаскированной фазе исследования) и 3 случая оппортунистической инфекции (в слепой фазе испытания: по 1 случаю в каждой группе; в немаскированной фазе – 1 случай).

Венгерские ученые считают, что достичь полного восстановления слизистой оболочки кишечника у больных с умеренным/тяжелым течением БК можно при проведении индукционной и поддерживающей терапии с использованием адалимумаба, а не при применении плацебо.

Rutgeerts P. et al. Gastroenterology. 2012. Vol. 142, is. 5, p. 1102-1111.

Прогностическое значение достижения эндоскопической ремиссии у больных активной формой БК, получающих пероральную и топическую формы месалазина

Действующие рекомендации по лечению активной БК предусматривают продолжение медикаментозного лечения до полного заживления эрозивных повреждений слизистой оболочки кишечника по данным эндоскопического исследования; однако доказательства, поддерживающие целесообразность выполнения этого положения, немногочисленны. Группа итальянских ученых под руководством Г. Меусси опубликовала результаты исследования, посвященного изучению вероятности достижения клинической ремиссии на фоне приема пероральной и топической форм месалазина. Дизайн испытания также предполагал сравнение частоты рецидивов заболевания в когортах больных, достигших клинической и эндоскопической ремиссии, с аналогичным показателем у пациентов, у которых прием месалазина способствовал развитию только клинической ремиссии заболевания.

В этом проспективном многоцентровом исследовании приняли участие больные с легким и среднетяжелым течением БК ($n=81$). Всем пациентам рекомендовали принимать месалазин в дозе 6 г/сут (4 г – перорально, 2 г – ректально) на протяжении 6 нед. Пациентам, достигшим клинической ремиссии заболевания, проводили эндоскопическое исследование кишечника, после чего рекомендовали продолжить пероральный прием месалазина в поддерживающей дозировке (2 г/сут) в течение года. Исследователи расценивали достижение клинической ремиссии заболевания при опорожнении кишечника оформленными каловыми массами и отсутствии абдоминальной боли, примесей крови в фекалиях; под эндоскопической ремиссией понимали полное восстановление слизистой оболочки кишечника или наличие незначительного покраснения/рыхлости слизистой без эрозивно-язвенных повреждений.

Прием месалазина позволил достичь развития клинической ремиссии заболевания у 75% ($n=61$) больных, эндоскопическая активность патологического процесса сохранялась только у 8% ($n=5$) пациентов. Суммарная частота рецидивов заболевания в течение 1-го года в когорте пациентов, достигших клинической и эндоскопической ремиссии, составила 23%; в группе больных, у которых прием месалазина способствовал развитию только клинической ремиссии заболевания, этот показатель был равен 80% ($p<0,0001$).

Таким образом, длительная персистенция эндоскопической активности заболевания не характерна для больных с активной формой БК, достигших клинической ремиссии на фоне 6-недельного курса терапии с использованием пероральной и топической форм месалазина. В заключение итальянские ученые подчеркнули, что сохранение признаков эндоскопической активности патологического процесса является фактором риска раннего рецидива заболевания.

Meucci G. et al. Inflamm Bowel Dis. 2012. Vol. 18, is. 6, p. 1006-1010.

Рандомизированное клиническое исследование эффективности телемедицинского наблюдения за больными БК в домашних условиях

Применение интерактивных аудио- и видеокommunikационных систем наблюдения за пациентами позволяет улучшить исходы заболевания. Группа американских ученых проанализировала влияние телемедицинского наблюдения на активность заболевания, качество жизни больных БК и их приверженность к проводимому лечению.

Пациенты, принявшие участие в исследовании, были рандомизированы для проведения телемедицинского наблюдения в домашних условиях или обеспечения оптимально доступной медицинской помощи (ОДМП) на протяжении 12 мес. Участники группы интерактивного наблюдения ($n=25$) еженедельно отвечали на вопросы, отражающие активность заболевания, приверженность к проводимому лечению, появление побочных действий; каждый сеанс связи с медицинским персоналом

завершался проведением дополнительных образовательных сессий. Больные, составившие группу ОДМП ($n=22$), находились под стандартным медицинским наблюдением; этим пациентам были розданы письменные планы действий и образовательные информационные листовки. По завершении 12-месячного периода наблюдения исследователи сравнили межгрупповые значения индекса активности заболевания по Seo, результаты анкетирования при помощи опросника Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ), уровень приверженности к лечению.

По окончании испытания ученые отметили, что из группы телемедицинского наблюдения были 11 пациентов, а группа ОДМП уменьшилась на 5 больных. Исследователи не зафиксировали достоверных межгрупповых различий в активности заболевания, качестве жизни и приверженности к лечению. После введения поправки на начальный уровень знаний об особенностях течения заболевания ученые зафиксировали достоверное уменьшение значений индекса Seo (на 11,9 балла; $p=0,08$) и улучшение результатов IBDQ (на 12,5 балла; $p=0,04$) у больных, находившихся под телемедицинским наблюдением, по сравнению с соответствующими показателями у пациентов из группы ОДМП (соответственно 1,2 балла; $p=0,84$ и 3,8 балла; $p=0,47$).

Таким образом, осуществление телемедицинского наблюдения за больными БК в домашних условиях не сопровождается снижением активности заболевания, улучшением качества жизни или повышением приверженности к лечению по сравнению со стандартным медицинским наблюдением. Введение поправки на начальный уровень медицинских знаний позволило ученым продемонстрировать потенциальные преимущества проведения телемедицинского наблюдения за больными БК.

Cross R. et al. Inflamm Bowel Dis. 2012. Vol. 18, is. 6, p. 1018-1025.

Назначение статинов больным воспалительными заболеваниями кишечника позволяет уменьшить частоту назначения кортикостероидов

Американские ученые предположили, что назначение статинов, обладающих противовоспалительными свойствами, пациентам с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) позволит реже прибегать к использованию кортикостероидов или других препаратов, влияющих на активность заболевания.

В ретроспективном когортном исследовании, проведенном под руководством S. Crockett, приняли участие 11 857 больных ВЗК; из них 1986 человек принимали статины, остальные пациенты ($n=9871$) не получали указанные медикаменты. Первичной конечной точкой испытания являлась необходимость назначения кортикостероидов; вторичными конечными точками были потребность применения препаратов, блокирующих фактор некроза опухоли (анти-ФНО), частота госпитализаций и проведение хирургического вмешательства на органах брюшной полости.

Оказалось, что прием статинов ассоциировался со снижением необходимости инициального назначения кортикостероидов на 18% (ОР 0,82; 95% ДИ 0,71-0,94). Проанализировав способность отдельных представителей из группы статинов снижать вероятность применения стероидов, исследователи зафиксировали статистически значимые различия в достижении первичной конечной точки только при приеме аторвастатина (ОР 0,76; 95% ДИ 0,60-0,96). Принадлежность к различным нозологическим группам оказала существенное влияние на конечный результат: назначение статинов больным язвенным колитом сопровождалось снижением частоты применения кортикостероидов (ОР 0,75; 95% ДИ 0,62-0,91), тогда как использование статинов у пациентов с БК не отразилось на необходимости приема стероидов (ОР 0,91; 95% ДИ 0,74-1,12). Кроме того, применение статинов ассоциировалось со статистически недостоверным уменьшением необходимости назначения анти-ФНО (ОР 0,72; 95% ДИ 0,46-1,11), снижением частоты госпитализаций (ОР 0,88; 95% ДИ 0,74-1,05) и проведения оперативных вмешательств на органах брюшной полости (ОР 0,80; 95% ДИ 0,63-1,02).

Проанализировав полученные данные, американские ученые пришли к выводу, что назначение статинов больным ВЗК, особенно язвенным колитом, позволяет реже прибегать к использованию кортикостероидов. В заключение исследователи подчеркнули необходимость проведения рандомизированных контролируемых исследований для подтверждения способности вспомогательной терапии статинами уменьшать частоту назначения иммуносупрессивных препаратов или предупреждать развитие обострений заболевания.

Crockett S. et al. Inflamm Bowel Dis. 2012. Vol. 18, is. 6, p. 1048-1056.

Метаанализ: пробиотики при антибиотикассоциированной диарее

Применение антибиотиков часто провоцирует развитие диареи. Американские ученые опубликовали результаты обновленного метаанализа, посвященного изучению эффективности пробиотиков в профилактике возникновения антибиотикассоциированной диареи (ААД). Исследователи проанализировали данные рандомизированных двойных слепых плацебо контролируемых исследований, дизайн которых предполагал прием пробиотиков во время проведения антибактериальной терапии. Первичной конечной точкой испытания являлась частота развития диареи независимо от инфицированности *Clostridium difficile* или формирования псевдомембранозного колита.

В метаанализ вошли результаты 34 исследований с общим количеством пациентов 4138 человек. Обобщенный ОР развития ААД при профилактическом приеме пробиотиков составил 0,53 (95% ДИ 0,44-0,63) по сравнению с таковым на фоне получения плацебо (количество нуждающихся в лечении (NNT) – 8 (95% ДИ 7-11)). Эффективность профилактического приема пробиотиков оставалась статистически значимой независимо от использованных пробиотических штаммов, возраста пациентов, длительности антибактериальной терапии, продолжительности приема пробиотиков, наличия систематической ошибки, связанной с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования. Обобщенный относительный риск развития ААД при проведении эрадикации *Helicobacter pylori* составил 0,37 (95% ДИ 0,20-0,69), NNT=5 (95% ДИ 4-10).

Результаты обновленного метаанализа подтверждают эффективность пробиотиков в профилактике развития ААД.

Vidlock E. et al. AP&T. 2012. Vol. 35, is. 12, p. 1355-1369.

Подготовила **Лада Матвеева**