

Особенности клинических испытаний в гастроэнтерологии

член-кор. НАМН Украины,
профессор

Наталия Вячеславовна Харченко

Основные параметры, влияющие на результаты КИ ЛС, применяемых при заболеваниях ЖКТ

I Функциональное состояние органов ЖКТ

- состояние кислотообразующей функции желудка, желчеобразования и желчевыделения, внешнесекреторной функции поджелудочной железы
- особенности метаболизма препаратов в печени
- состояние биоценоза кишечника

II Особенности питания

НСІ

**Ферменты
тонкой кишки**

**Лекарственные
вещества**

Желчь

**Сок
поджелудочной
железы**

Воротная вена

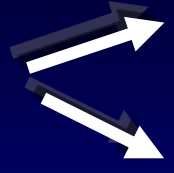
**Печень
(эффект первичного
прохождения)
Несистемный метаболизм**

**Состояние СО
Биоценоз
кишечника**

Микрофлора и калораж рациона

- Увеличение потребления калорий с 2400 до 3400 ккал/день приводит к быстрому изменению состава микрофлоры: на 20% увеличивается Firmicutes и соответственно уменьшается количество Bacteroidetes

Стандартизация диеты

- Ритм питания 
 - ритм работы пищеварительных желез
 - ритм перистальтики
- Ограничить неперевариваемые (ферментируемые) углеводы (связывание)
- Ограничить свободный жир (ускоряет перистальтику) – не >60-70 г в составе блюд
- Ограничить продукты, влияющие на моторику
- Ограничить продукты, содержащие Са (угнетает всасывание ряда веществ) и др.

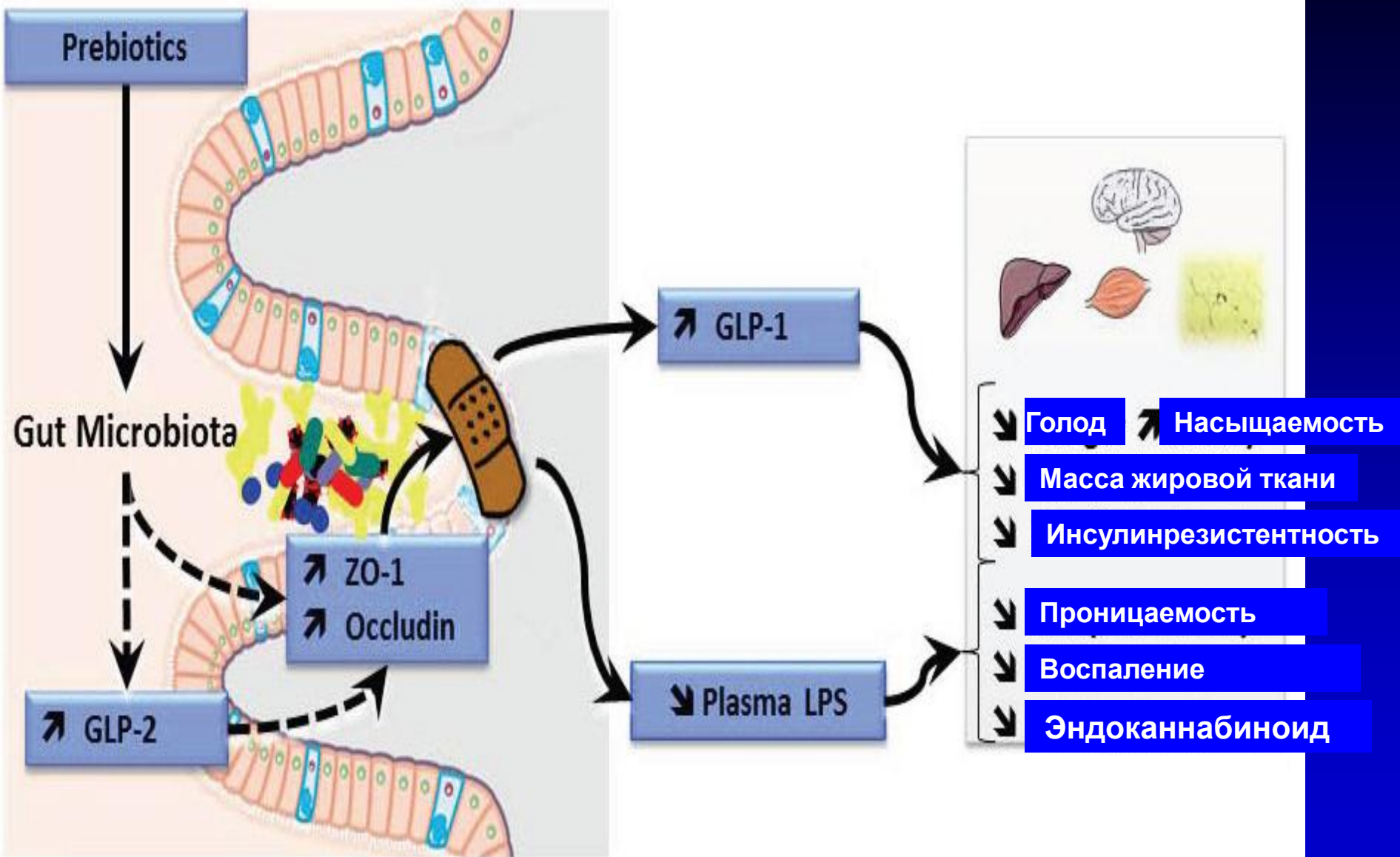
Питание должно быть биологически полноценным !

По данным Американского колледжа врачей, 64% назначений АМП в стационарах являются необоснованными.

В странах Евросоюза ежегодно потребляется 13200 т АМП, из этого количества 1/3 используется в ветеринарии, в том числе, так называемые «кормовые» АМП — стимуляторы роста домашних животных.

Неоднократное и повторяющееся
воздействие различных
антибактериальных средств изменило
микробиоту человека, особенно в
индустриально развитых странах

Влияние на метаболизм





Толстая кишка

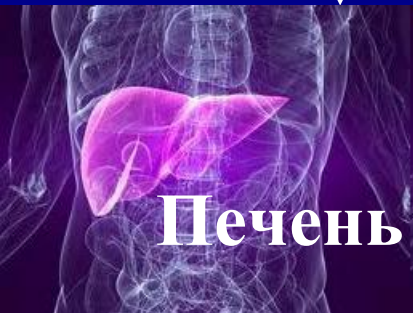
pH ≥ 8
(дисбиоз)

Хроническая перегрузка дезинтоксикационной функции печени

Синтез токсинов из продуктов питания, выделение канцерогенов из некачественных продуктов питания



Кровь



Печень

Конъюгация
(присоединяются
остатки серной или
глюкуроновой
кислоты)

Нетоксичные конъюгаты



В кишечник

В мочу

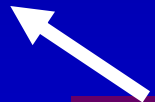
Кровь

Токсичные
вещества

Патогенная
флора

Деконъюгазы активны
при pH ≥ 8

Деконъюгация



Метаболизм лекарств в печени

- Окислительно-восстановительные реакции (**I фаза**)
- Реакции конъюгации (глюкуроновой, серной, уксусной кислотами)
 - √ Генетический полиморфизм
 - √ Индукция метаболических процессов
 - √ Ингибирование метаболических процессов

Частота носительства «медленных» аллельных вариантов генов, кодирующих изоферменты цитохрома Р-450

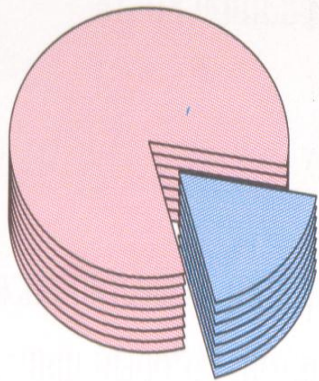
CYP2D6

CYP2A6

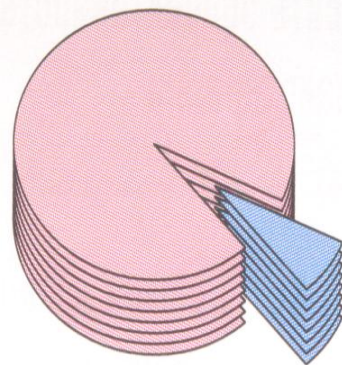
CYP3A4

CYP2C9

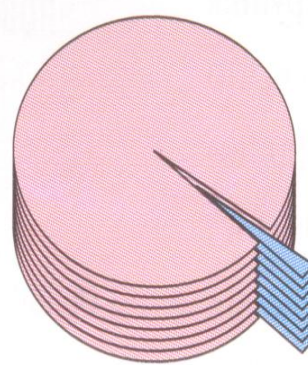
CYP2C19



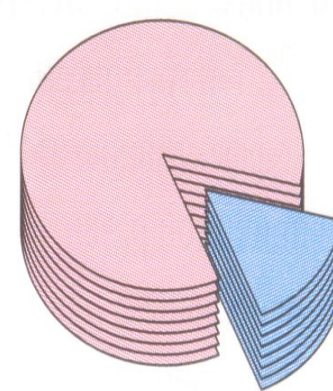
18%



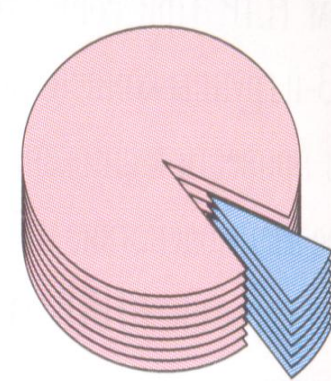
7%



2%



15%



8%

«Нормальные»
«нормальные»

«Медленные»
«медленные»

CYP2C9

- Второй по частоте энзим CYP450 в печени, **вовлеченный в первую фазу метаболизма 10-15 %** назначаемых препаратов (НПВП, варфарин, антиконвульсанты)
- Описано много полиморфизмов этого гена, но только 2 аллели (*CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*) способны влиять на метаболизм лекарств у существенной части людей в популяции
- Примерно 35 % европеоидов имеют по меньшей мере 1 вариантный аллель
- Изменение дозы лекарства в зависимости от *CYP2C9*-генотипа может давать существенную клиническую пользу

Kirchheiner J., Brockmoller J., 2005

CYP2D6

- Наиболее изученный и полиморфный ген *CYP*, участвующий в метаболизме лекарств
- **Вовлечен в I фазу метаболизма примерно 20 %** назначаемых лекарств (антидепрессанты, бета-блокаторы и др.)
- Описано около 100 различных аллелей гена *CYP2D6*, многие из которых приводят к значительной потере метаболической функции
- **В европеоидной популяции 6-10 % медленных метаболизаторов *CYP2D6***

CYP2C19

- *CYP2C19* играет ведущую роль в метаболизме многих ИПП, трициклических антидепрессантов, антиконвульсантов и склонен к выраженному генетическому полиморфизму
- Белок *CYP2C19* состоит из 490 аминокислот, которые кодируются соответствующим геном *CYP2C19*, который состоит из 9 экзонов и расположен на хромосоме 10 (10q24.1-q24.3)
- Известны несколько мутантных аллелей *CYP2C19*, которые имеют существенное клиническое значение

Furuta T. et al, 2005

Клинические последствия полиморфизма гена *CYP2C19*

- **Изменение клинической эффективности** стандартных доз ИПП (омепразол и лансопризол):
 - У ультрабыстрых метаболизаторов – **низкая**
 - У быстрых метаболизаторов – **субоптимальная**
 - У медленных метаболизаторов – **высокая** клиническая эффективность омепразола и лансопризола

Furuta T. et al, 2007

Клинические последствия полиморфизма гена *CYP2C19*

- Частота эрадикации *H. pylori* при стандартной тройной терапии:
 - У медленных и промежуточных метаболизаторов – **высокая**
 - У быстрых и ультрабыстрых метаболизаторов – **значительно ниже**
 - Для достижения высокого уровня эрадикации при тройной терапии у БМ и УБМ **доза ИПП должна быть в 2-4 раза выше!**
- **Частота нежелательных межлекарственных взаимодействий** и побочных реакций:
 - У медленных метаболизаторов – существенно выше

Основные направления исследований ЛС, используемых при метаболическом синдроме

YHK (YojoHenshiKo)	Метод	Результат
Chande, et al. (2006), Dig Dis Sci 51: 1183-1189.	Рандомизированное пилотное исследование	Хороший
Фолиевая кислота	Метод	Результат
Charatcharoenwitthaya, P., et al. (2007), Liver Int 27: 220-226.	Открытое пилотное исследование	Плохой
Кверцетин (Флавоноид)	Метод	Результат
Marcolin, et al. (2012), J. Nutr. October 1, vol. 142 no. 10: 1821-1828.	РКТ (исследование на животных)	благоприятный
Акарбоза (альфаглюкозидаза)	Метод	Результат
Ochiai, H., et al (2008), Endocr J 55: 549-556.	Фаза II	Повышение уровня адипонектина

Направленность на фиброз

Simtuzumab (GS-6624)	Моноклональное антитело к лизилоксидазо-подобному белку 2 в лечении прогрессирующего фиброза печени, возникшего вследствие НАЖБП (75 & 125 mg vs плацебо)	Сравнить эффективность лечения фиброза печени при компенсированном циррозе после введения препарата. Планируемая дата окончания КИ:10/2015, 3/2016
Ценикривирок SVC	Двойной ингибитор хемокиновых рецепторов CCR2 и CCR5, которые играют ключевую роль в развитии воспаления и фиброза	Глобальное рандомизированное исследование Фаза 2 b CENTAUR (NCT02217475) SVC vs плацебо у пациентов с НАСГ и фиброзом

Возможные ЛС для лечения НАЖБП

Обети-холевая кислота	агонист фарнезоидного X-рецептора (первичный билиарный цирроз печени, НАЖБП). Исследование Флинт, reperate	Фаза II b Снижает инсулинорезистентность, сокращает уровень ТГ Увеличивает уровень ЛПНП
GFT-505	PPAR α/δ агонисты	Лечение НАЖБП / НАСГ при пероральном введении GFT505. Лечение фиброза печени препаратом GFT505 блокирует профибротические механизмы

Возможные ЛС для лечения НАЖБП

DUR-928 Cariou B. et al. Diabetes Care, 2013; 36:2923-2930	Новый химический объект	Модулирует активность ядерных рецепторов, играющих ключевую регуляторную роль в липидном гомеостазе, воспалении и жизнедеятельности клетки
Арамхол	Новая синтетическая липидная молекула (конъюгация холевой и арахидоновой кислот)	Связано с более низким содержанием жира в печени (в среднем на 13% меньше), что является статистически значимым по сравнению с увеличением жира в печени (в среднем 6% больше) с плацебо.

Особенности КИ в гастроэнтерологии

- Преимущественное направление клинических исследований – **воспалительные заболевания кишечника**
- **Изучение известных молекул** (топические стероиды, химерные антитела и др.) в комплексном лечении
- Оценка эффективности и переносимости при **длительном использовании** изучаемых препаратов (2-6 лет)
- **Недостаточная финансовая оценка** работы исследователей

Особенности клинических исследований ЛС при лечении воспалительных заболеваний кишечника

- Препараты, влияющие на провоспалительные цитокины

(главный провоспалительный цитокин в Т-клеточном ответе - **ФНО- α**)

Препараты химерического человеческого, мышино-человеческого моноклонального антитела к ФНО- α :

Инфликсимаб – 25 % мышиного компонента
– 75 % человеческого

Адалимумаб – 100 % человеческих антител

Направления КИ и используемые препараты биологической терапии

- **Ингибиторы JAK3** (янускиназы 3):
тофацитиниб – III фаза исследования
- **Ингибиторы CAM** (молекул клеточной адгезии):
(селект.) ведолизумаб (**Энтивиио**) – разрешён
(неселект.) натализумаб (**Тизабри**) – разрешён
- **Анти – TNF α** : инфликсимаб (**Ремикейд**),
адалимумаб (**Хумира**), голимумаб (**Симпони**),
цертолизумаба пэгол (**Симзия**) – используются
в лечении

Проблемные вопросы использования препаратов биологической терапии

Анти – TNF α

- Усиление антитело-опосредованной цитотоксичности
- Опасность супрессии Th1-воспалительного ответа (tbc?) и др.

Ингибиторы САМ

- Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (натализумаб)

- Хроническое рецидивирующее, часто/или непрерывно рецидивирующее течение заболеваний, у части больных (НЯК, болезнь Крона) **ремиссия достигается только при постоянном применении ЛС**
- Многие пациенты имеют **опыт предыдущего участия в исследованиях** и достаточно осведомлены относительно современных доступных в мире методов лечения и своих прав относительно участия в исследованиях

Больные ВЗК

- **Психологическое состояние пациента**

Часто ипохондрическое, депрессивное состояние и больной нуждается в большем внимании врача-исследователя и более детальном общении относительно пищевых и поведенческих рекомендаций

Особенности проведения КИ в гастроэнтерологии

- Выполнение исследований в гастроэнтерологии **требует применения дорогостоящей эндоскопической аппаратуры** (эзофагогастроскоп, видеоколоноскоп), от которых зависит качество визуализации слизистой, точная оценка уровня воспаления, наличия язвенных дефектов, кровоточивости, а следовательно, зависит факт включения пациента в исследование

Особенности проведения КИ в гастроэнтерологии

- В последние годы отмечается четкая тенденция **необходимости централизованного** для всех исследовательских центров **визуального подтверждения наличия и оценки степени активности заболевания** (НЯК, болезнь Крона) с целью максимальной объективизации диагноза. Для этого обязательна **видеозапись** визуальной картинки со следующей загрузкой на электронные порталы для центральной оценки

Особенности проведения КИ в гастроэнтерологии

- Необходимость центральной оценки степени активности заболевания **требует** соответствующей **технической подготовки членов команды исследования** и высокой скорости интернета на сайте
- В целом, выполнение клинических исследований в гастроэнтерологии **требует разносторонних знаний**. Не только медицинских, но и в лабораторной диагностике, информатике, медицинской технике

Особенности проведения КИ в гастроэнтерологии

- Современные международные исследования предлагают пациентам (или требуют от пациента) электронной регистрации данных жалоб, которая выставляет определенные **требования к интеллектуальному уровню пациентов** в умении пользоваться электронными средствами связи, а это частично снижает возможность набора в исследование пациентов старшей возрастной группы



Благодарю за внимание