

Топический кортикостероид будесонид в лечении болезни Крона у детей

Т.В. Габруская, С.И. Ситкин

СПбГПМА, СПбГМА им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Терапия болезни Крона (БК) у детей имеет ряд особенностей по сравнению с лечением взрослых пациентов. Это связано с более тяжелым течением заболевания, более частым поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также более высокой активностью процесса, что диктует необходимость достаточно агрессивного лечения. В то же время нельзя забывать, что ребенок находится в процессе роста и созревания всех систем организма, поэтому побочные эффекты лечения могут приводить к трудно корригируемым последствиям. В основе терапии, как и у взрослых, лежит подавление патологически активного иммунного ответа. Для этого используются препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК, месалазин), глюкокортикостероиды (ГКС), иммунодепрессанты и биологическая терапия. В настоящее время наиболее признанной является терапия Step-up (восходящая терапия), для которой характерна следующая последовательность: ГКС и препараты 5-АСК иммунодепрессанты биологическая терапия [1]. ГКС, которые занимают место в первой линии, требуются не менее чем 70% больных с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), а если рассматривать БК отдельно, то эта цифра еще выше. При этом для терапии ГКС характерна высокая эффективность в индуцировании ремиссии с одной стороны (85%) [2] и чрезвычайно высокая частота развития побочных явлений с другой (55–70%) [3].

Широкое внедрение ГКС в терапию ВЗК началось в 70-е годы XX века, когда в исследовании с участием 162 пациентов с активной БК, проведенном в США, было показано, что через 17 недель у пациентов, получавших преднизон с постепенной отменой, частота ремиссии была в 2 раза выше, чем у пациентов, получавших плацебо [4]. Затем подобные же результаты были получены в целом ряде исследований, в том числе и у детей [5, 6, 7, 8, 9].

Основными проблемами терапии ГКС являются развитие побочных явлений, которые отмечаются у 55–70% пациентов, гормонозависимость (30–45%) и гормонорезистентность (20–30%) [3]. При этом, кроме таких стероид-зависимых осложнений как лунообразное лицо, стрии, угревая сыпь, гипертрихоз, повышение артериального давления, гипергликемия, особое значение у детей имеет влияние на костно-мышечную систему с развитием остеопороза, а также задержки роста, что диктует необходимость поиска терапии с достаточной эффективностью и минимальным риском развития побочных явлений. С этой точки зрения весьма актуальным, на наш взгляд, является более широкое внедрение в клиническую практику детского гастроэнтеролога топических кортикостероидов.

Идеальный топический ГКС должен обладать достаточной липофильностью, за счет чего он может глубоко проникать в стенку кишечника, должен иметь высокую аффинность к рецепторам ГКС и, кроме того, должен характеризоваться максимальной степенью инактивации при первом прохождении через печень [9]. Среди всех кандидатов (будесонид, флутиказон пропионат, беклометазон дипропионат) в наибольшей сте-

пени этим критериям соответствует будесонид. По сравнению с традиционными ГКС системного действия (гидрокортизон, преднизолон) топический кортикостероид будесонид обладает очень высокой степенью сродства к специфическим рецепторам ГКС. Так, например, если степень сродства гидрокортизона к рецепторам составляет 9, а преднизолона – 16 единиц, то для будесонида этот показатель составляет **935 единиц**. Благодаря этому свойству, будесонид обладает целенаправленным местным действием. Около 90% будесонида метаболизируется в печени уже при первом прохождении (т. н. first-pass effect), и только 10% могли бы, таким образом, оказывать системное действие. Однако до 90% из оставшегося количества будесонида связывается с альбумином и находится в неактивном состоянии. Такая низкая системная биодоступность обуславливает и существенно более низкую частоту побочных эффектов, чем у традиционных ГКС (рис. 1).

Первым препаратом будесонида, специально разработанным для лечения ВЗК, стал **Буденофальк**. Капсула Буденофалька растворяется в желудке, высвобождая около 350 микросферических частиц, устойчивых к действию желудочного сока. Благодаря pH-модифицированному контролю, высвобождение активной субстанции происходит в терминальном отделе подвздошной кишки (при pH > 6,4), т. е. в месте наиболее частой локализации болезни Крона. Большое количество высвобождающихся частиц обеспечивает распределение активной субстанции на большой площади и ее хорошую дисперсию. Учитывая то, что препарат находится в активной форме, то он начинает действовать сразу по мере высвобождения из капсул. Наиболее высокая внутрипросветная концентрация действующего вещества и соответственно наибольшая эффективность



Рис. 1. Сравнение будесонида с системными глюкокортикостероидами (ГКС).

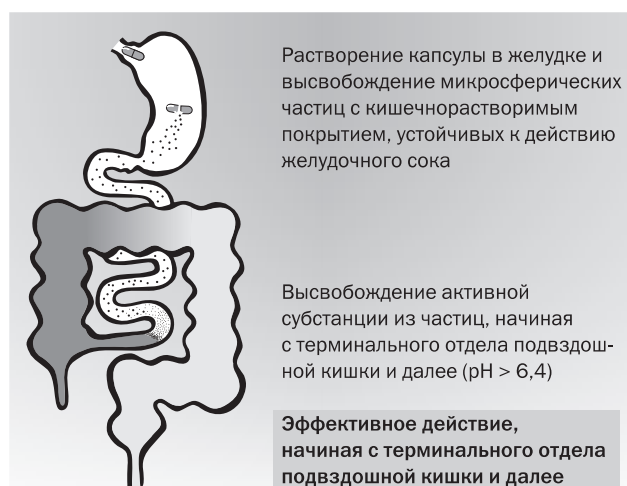


Рис. 2. Высвобождение будесонида из капсул буденофалька.

Буденофалька достигаются, начиная с терминального отдела подвздошной кишки и далее – вплоть до поперечной ободочной кишки (рис. 2).

Будесонид обладает выраженной липофильностью за счет своей химической структуры и быстро абсорбируется, благодаря чему хорошо проникает в ткани. По сравнению с системными ГКС он обладает очень высоким аффинитетом к рецепторам. Поэтому истинная активность будесонида во много раз выше, чем у классических кортикостероидов. Низкая системная биодоступность будесонида обеспечивает сохранение реактивности системы «гипофиз – кора надпочечников», что подтверждается результатами теста с фактором высвобождения кортикотропина. Пресистемная же элиминация будесонида достоверно снижает частоту побочных эффектов, характерных для терапии системными ГКС. Важно отметить, что основные показатели фармакокинетики будесонида у детей аналогичны таковым у взрослых, но у детей до 12 лет риск супрессии надпочечников несколько выше, чем у взрослых пациентов [10], о чем не должны забывать гастроэнтерологи, работающие с детьми.

В настоящее время общепринятыми являются рекомендации по использованию будесонида для индукции ремиссии при БК легкой и средней степени тяжести с илеоцекальной локализацией как у взрослых, так и у детей, что отражено в рекомендациях консенсуса ЕССО, а также в Российском консенсусе по диагностике и лечению болезни Крона у детей и подростков (2010). При этом доза будесонида не зависит от массы тела и составляет 9 мг в сутки, терапия в данном режиме проводится в течение 8 недель с постепенной отменой препарата. Эффективность использования будесонида для индукции ремиссии в таком режиме была подтверждена результатами нескольких рандомизированных клинических исследований. Так, в исследовании Greenberg (1994) 258 пациентов получали 15, 9 или 3 мг будесонида в день или плацебо, при этом через 8 недель клиническая ремиссия была достигнута в 43%, 51%, 33% и 20% пациентов соответственно ($p < 0,001$, $p = 0,009$ для более высоких доз по сравнению с плацебо соответственно) [11]. В другом плацебо-контролируемом исследовании с участием 200 пациентов назначение 9 мг будесонида в день, 4,5 мг будесонида в день или плацебо способствовало наступлению ремиссии в 48%, 43% или 33% случаев соответственно [12]. Кроме того, были проведены исследования, сравнивающие эффективность и безопасность будесонида по сравнению с системными стероидами для индуцирования ре-

миссии. При сравнении преднизона и 9 мг будесонида в день достоверных различий в частоте наступления ремиссии обнаружено не было [13, 14, 14, 15].

Такие же данные были получены и при сравнении будесонида с 6-метилпреднизолоном [16]. Некоторая тенденция к большей эффективности системных ГКС была получена лишь при проведении мета-анализа. Различия в общем уровне ответа на терапию будесонидом по сравнению с системными ГКС составило не более 8,5%, $p = 0,02$ [17]. Однако терапия топическими стероидами ассоциирована с достоверно лучшей переносимостью. Частота всех побочных эффектов при применении будесонида составила 60%, тогда как при применении 6-метилпреднизолона – 82%. При этом побочные эффекты, классифицированные как типично стероидные, составили при применении Буденофалька всего лишь 29%, а при применении 6-метилпреднизолона – 70%. [18].

Ряд исследований посвящен применению будесонида в педиатрической практике. Так, двойное слепое рандомизированное сравнительное исследование будесонида и преднизолона у 48 детей с активной болезнью Крона выявило достоверно меньшую частоту побочных эффектов при лечении будесонидом [19]. В рандомизированном многоцентровом исследовании, проведенном Levine A. и соавт. (2003), частота ремиссии через 12 недель составила 47% в группе будесонида и 50% – в группе преднизона [20]. Побочные эффекты наблюдались у 71% пациентов, получавших преднизон, и только у 32% в группе будесонида ($p < 0,05$). Выраженность косметических побочных эффектов при терапии будесонидом была достоверно меньше ($p < 0,01$). В другом ретроспективном исследовании, в которое было включено 120 детей с легкими и среднетяжелыми формами активной болезни Крона, также сравнивали терапию Буденофальком и преднизолоном. Частота побочных явлений при лечении будесонидом была достоверно ниже, чем при приеме преднизона [21].

Говоря о побочных явлениях терапии ГКС, необходимо отдельно остановиться на риске развития остеопороза, т.к. у педиатрических пациентов с ВЗК данная проблема стоит особенно остро, учитывая стаж заболевания к возрасту основных клинических проявлений остеопороза, а также тот факт, что пик набора костной массы приходится на подростковый возраст, а затем костная масса убывает, и медикаментозно можно лишь уменьшить скорость снижения костной массы.

Развитию остеопении и остеопороза способствуют непосредственно сама БК за счет активного воспаления, стимулирующего активность фибробластов, нарушенного всасывания кальция и витамина D, а также терапия ГКС. Было показано, что уже при постановке диагноза БК показатели костной массы у большинства пациентов снижены, тем более опасно ее дальнейшее снижение на фоне ГКС [3]. Наибольшая потеря костной массы отмечается при первом курсе системных ГКС в течение первых 6 месяцев, хотя каждый последующий курс продолжает снижать, хоть и не столь резко, костную массу. Степень влияния зависит от дозы ГКС, эффект начинает реализовываться уже при дозе преднизолона 5 мг/сут и более. После прекращения приема ГКС функция остеобластов восстанавливается и возобновляется формирование костей, но достигнуть прежнего уровня практически невозможно [22].

В исследовании с участием 272 человек с БК было показано преимущество использования будесонида с точки зрения показателей костной массы тела по сравнению с преднизолоном, особенно у пациентов, ранее не получавших ГКС. Так, в этой группе пациентов в течение периода наблюдения (24 месяца) отмечалось лишь незначительное снижение костной массы после курса будесонида, на основании чего были сделаны выводы о том, что будесониду должно отдаваться преиму-

щество при выборе терапии у пациентов с БК легкой и средней степени тяжести с локализацией в слепой и восходящей кишке [23, 24].

Как отмечено выше, наиболее часто назначается доза 9 мг будесонида в сутки, которая эффективна у пациентов с легкой и среднетяжелой формой болезни Крона, но в настоящее время получено достаточно доказательств эффективного использования более высоких доз при тяжелых формах заболевания или формах с более дистальным поражением. При этом доза будесонида 18 мг/сут обеспечивает частоту ремиссии в 73–75% случаев [25]. Кроме того, проведены исследования в том числе и в педиатрической практике, о возможности повышения дозы будесонида при легкой и среднетяжелой форме БК для повышения эффективности терапии. Так, например, в исследовании Levine et al. (2008) с участием 70 детей с БК легкой и среднетяжелой формы (в том числе с локализацией в подвздошной и толстой кишке) все пациенты были рандомизированы на 2 группы. В первой группе будесонид назначался в стандартной дозировке 9 мг/день в течение 7 недель, затем еще 3 недели в дозе 6 мг/день. Во второй группе использовалась еще и индукционная доза (12 мг/день) в течение 4 недель, после которой препарат назначался в том же режиме, что и в 1 группе. Через 7 недель клинический ответ составил 51,4% в первой группе и 74,3% во второй, а частота ремиссии в конце лечения составила 42,9% и 65,7% соответственно ($p = 0,054$). При этом достоверных различий в частоте развития побочных явлений или в уровне кортизола в сыворотке крови выявлено не было [26]. Возможность повышения дозы будесонида на фоне сохранения его профиля безопасности выглядит вполне перспективно и требует дальнейшего исследования перед широким внедрением в клиническую практику.

С целью уменьшения дозы и длительности использования системных ГКС разработаны схемы их совместного использования с будесонидом с постепенным переходом на топический кортикостероид. При традиционном переходе с системных ГКС (например, с преднизолона) на будесонид суточная доза системного кортикостероида снижается первоначально на 10 мг в преднизолоновом эквиваленте, что соответствует 8 мг 6-метилпреднизолона, а будесонид назначается дополнительно сразу же в стандартной дозе 9 мг в день. Далее суточную дозу классического кортикостероида следует снижать ступенчато по 10 мг в неделю. Кроме того, коллективом ученых СПбГМА им. И.И. Мечникова была предложена принципиально новая схема, при которой **лечение сразу же начинается с комбинированного применения преднизолона в дозе 30 мг и будесонида в дозе 9 мг с постепенным снижением дозы преднизолона на 5 мг в неделю**. Предлагаемый режим позволяет обеспечить эффективную начальную терапевтическую дозировку кортикостероидов (60 мг в преднизолоновом эквиваленте) при существенном ослаблении стероидных побочных эффектов [18, 29].

Несмотря на то, что данные мета-анализов говорят о неэффективности использования будесонида с целью поддержки ремиссии [3], проведены исследования, показывающие эффективность длительного курса будесонида (6 месяцев – 1 год) в некоторых группах пациентов. Исследование продолжительностью в 1 год, в которое вошли пациенты со стероид-зависимой болезнью Крона, показало, что терапия будесонидом достоверно снижает частоту рецидивов и улучшает качество жизни [27] у взрослых пациентов. Кроме того, проведено исследование у детей с ВЗК, в котором было показано преимущества с точки зрения эффективности топического стероида через 6 месяцев в сравнении с 5-АСК и системными ГКС. На основании полученных данных авторы рекомендуют длительные курсы буденофалька (не менее 6 мес в полной дозе с по-

следующим снижением) и подчеркивают, что слишком раннее снижение дозы буденофалька с 9 мг до 6 мг (через 1–2 мес), учитывая постепенное наступление эффекта на фоне его приема, сопряжено с риском обострения, поэтому целесообразно назначать полную дозу в течение 6 мес, до наступления полной ремиссии, и только после этого постепенно снижать ее. В этом случае достигается не только лечебный, но и противорецидивный эффект препарата. Авторами сделан вывод о том, что длительное назначение буденофалька (до 1 года) может быть применено у детей с ВЗК без риска развития нежелательных побочных реакции [28].

Накопленный опыт характеризует будесонид (Буденофальк) как высокоэффективный препарат для лечения пациентов с болезнью Крона при благоприятном профиле безопасности. Это делает топические стероиды весьма привлекательными для использования в педиатрической практике. Поиск новых режимов назначения препарата, направленный на увеличение эффективности при сохранении профиля безопасности, открывает возможности расширения показаний для применения будесонида, как при болезни Крона, так и при язвенном колите, в том числе у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Schölmerich J.* Inflammatory bowel disease: Pandora's box, present and future. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Aug;1072:365-78.
2. *Travis S.P., Stange E.F., Lemann M. et al.* European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn disease: current management. *Gut.* – 2006. – Vol. 55. s. 1 – P. 16–35.
3. *Irving P. et al.* Review article: appropriate use of corticosteroids in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 26, 313–329.
4. *Summers RW, Switz DM, Sessions JT Jr, et al.* National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979; 77: 847–69.
5. *Malchow H, Ewe K, Brandes JW, et al.* European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984; 86: 249–66.
6. *Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V.* Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut* 1994; 35: 360–2.
7. *Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ.* The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2001; 121: 255–60.
8. *Ho GT, Chiam P, Drummond H, Loane J, Arnott ID, Satsangi J.* The efficacy of corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: analysis of a 5-year UK inception cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 319–30.
9. *Rutgeerts P.* Oral topically acting glucocorticosteroids in the treatment of IBD. *Mediators of Inflammation*, Vol 7 1998.
10. *Dilger K., Lundin P.D., Edsbacker S., Bergstrand M. et al.* Pharmacokinetics of budesonide controlled ileal release capsules in children and adults with active Crohn disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2003. – Vol. 17, No. 1. – P. 85–92.
11. *Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, Sutherland LR, Thomson AB, Williams CN, Nilsson LG, Persson T.* Oral budesonide for active Crohn's disease. *Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group.* *N Engl J Med* 1994; 331: 836-841.
12. *Tremaine WJ, Hanauer SB, Katz S, Winston BD, Levine JG, Persson T, Persson A.* Budesonide CIR capsules (once or twice daily divided-dose) in active Crohn's disease: a randomized placebo-controlled study in the United States. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1748–54.
13. *Rutgeerts P, Lofberg R, Malchow H, Lamers C, Olaison G, Jewell D, Danielsson A, Goebell H, Thomsen OO, Lorenz-Meyer H.* A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 842-845

14. *Bar-Meir S*, Chowers Y, Lavy A, Abramovitch D, Sternberg A, Leichtmann G, Reshef R, Odes S, Moshkovitz M, Bruck R, Eliakim R, Maoz E, Mittmann U. Budesonide versus prednisone in the treatment of active Crohn's disease. The Israeli Budesonide Study Group. *Gastroenterology* 1998; 115:835-840.
15. *Campieri M*, Ferguson A, Doe W, Persson T, Nilsson LG. Oral budesonide is as effective as oral prednisolone in active Crohn's disease. The Global Budesonide Study Group. *Gut* 1997; 41: 209-214.
16. *Gross V*, Andus T, Caesar I, Bischoff SC, Lochs H, Tromm A, Schulz HJ, Bar U, Weber A, Gierend M, Ewe K, Scholmerich J. Oral pH-modified release budesonide versus 6-methylprednisolone in active Crohn's disease. German/ Austrian Budesonide Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 905-909.
17. *Papi C*, Luchetti R, Gili L, Montanti S, Koch M, Capurso L. Budesonide in the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1419-1428.
18. *Ситкин С.И.*, Жигалова Т.Н., Ткаченко Е.И. Применение топических кортикостероидов при болезни Крона и язвенном колите // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. – 2008. – № 4. – С. 2–6.
19. *Escher J*. European Collaborative Research Group on Budesonide in Paediatric IBD. Budesonide versus prednisolone for the treatment of active Crohn's disease in children: a randomized, double-blind, controlled, multicentre trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004 Jan;16(1):47-54.
20. *Levine A*, Weizman Z, Broide E, et al. A comparison of budesonide and prednisone for the treatment of active pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36:248–52.
21. *Levine A*, Broide E, Stein M, et al. Evaluation of oral budesonide for treatment of mild and moderate exacerbations of Crohn's disease in children. *J Pediatr* 2002;140:75–80.
22. *Adachi JD*, Rostom A. Metabolic bone disease in adults with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5: 200–11.
23. *Schoon EJ*, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005; 3: 113–121.
24. *Abreu MT*. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2005; 2: 210–211.
25. *Herfarth H*. et al. The German/Austrian Budesonide Study Group Analysis of the therapeutic efficacy of different doses of budesonide in patients with active Crohn's ileocolitis depending on disease activity and localization. *Int J Colorectal Dis* (2004) 19: 147–152.
26. *Levine et al*. Comparison of two dosing methods for induction of response and remission with oral budesonide in active pediatric Crohn's disease: A randomized placebo-controlled trial. *Inflammatory Bowel Diseases*, Volume 15 Issue 7: 1055–1061.
27. *Mantzaris et al*. Budesonide versus mesalamine for maintaining remission in patients refusing other immunomodulators for steroid-dependent Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2003 Mar; 1(2): 122-8.
28. *Корниенко Е.А.*, Ломакина Е.А., Залетова Н.К., Фаина С.А. Топические стероиды в лечении воспалительных заболеваний кишечника у детей // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. – 2010. – № 1. – С. 2–6.
29. *Ситкин С.И.* Топические кортикостероиды в терапии воспалительных заболеваний кишечника // *Фарматека*. – 2008. – № 13 (167). – С. 84–89.