

Применение топических кортикостероидов при болезни Крона и язвенном колите

С.И. Ситкин, Т.Н. Жигалова, Е.И. Ткаченко

Кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии и эндоскопии
СПбГМА им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Рассматривается место топического глюкокортикостероида (ГКС) будесонида (Буденофалька) в лечении воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) – болезни Крона и язвенного колита. Отмечается высокий аффинитет будесонида к ГКС-рецепторам и его низкая системная биодоступность, что способствует снижению частоты побочных явлений. Представлены данные клинических исследований, подтверждающие высокую эффективность будесонида при ВЗК, сравнимую с таковой системных ГКС, при лучшей переносимости. Обсуждаются рекомендации по замещению системных ГКС будесонидом. Подчеркивается, что продемонстрировав высокие показатели эффективности и безопасности в многочисленных клинических испытаниях, будесонид зарекомендовал себя как стандарт лечения ВЗК, в частности, обострений болезни Крона легкой и средней степени тяжести с поражением терминального отдела подвздошной кишки и/или восходящей ободочной кишки.

К адекватной фармакотерапии воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), под которыми понимают болезнь Крона, язвенный колит и недифференцированный колит, предъявляются в настоящее время очень высокие требования. Многочисленные исследования, проведенные в течение последних 20 лет, показали, что основу современной комбинированной лекарственной терапии ВЗК должны составлять глюкокортикостероиды (ГКС), важное место среди которых уделяется топическому препарату будесониду, препараты месалазина (5-аминосалициловая кислота; 5-АСК), иммуносупрессанты (азатиоприн, циклоспорин А и др.), а также препараты биологической терапии (инфликсимаб, натализумаб).

ГКС традиционно являются препаратами первой линии в терапии ВЗК. Системные ГКС (преднизолон, 6-метилпреднизолон, преднизон, гидрокортизон) обладают высокой эффективностью при лечении больных с тяжелыми и среднетяжелыми формами ВЗК, позволяя добиться ремиссии в 50–70 %, а в сочетании с препаратами месалазина и иммуносупрессантами – в 90–95 % случаев. Однако их применение весьма часто (у 55–70 % больных) сопровождается выраженными побочными эффектами. Поэтому наибольшие перспективы в применении ГКС возлагают на топические кортикостероидные препараты.

Топические кортикостероиды: будесонид

По сравнению с традиционными ГКС системного действия (гидрокортизон, преднизолон) топический кортикостероид будесонид (Буденофальк) 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 (рис. 1). Однако до 90 % из оставшегося количества будесонида связано с альбумином и находится в неактивном состоянии. Такая низкая системная биодоступность обуславливает существование более низкую частоту побочных эффектов, чем у традиционных ГКС. При применении будесонида побочные эффекты наблюдаются в 2,4 раза реже, чем при приеме эквивалентных доз преднизолона.

Будесонид является местным сильнодействующим ГКС с противовоспалительными, антиаллергическими, антиэкссудативными и противоотечными свойствами. Механизм его действия, обуславливающий эти свойства, основан на уменьшении выделения медиаторов воспаления из тучных клеток, базофилов и макрофагов, перераспределении и подавлении миграции воспалительных клеток, а также на мембраностабилизирующем эффекте. Специфичность механизма действия будесонида связана с индукцией ряда протеинов (например, макрокортина), которые влияют на метаболизм арахидоновой кислоты (ингибируя фосфолипазу А) и предупреждают образование медиаторов воспаления (лейкотриенов и простагландинов).

Фармакокинетика будесонида

Первым препаратом будесонида, специально разработанным для лечения ВЗК, стал Буденофальк. Капсулы Буденофалька растворяются в желудке, высвобождая около 350 микросферических частиц, устойчивых к действию желудочного сока. Благодаря рН-модифицированному контролю, высвобождение активной субстанции происходит в терминальном отделе подвздошной кишки (при рН > 6,4), т. е. в месте наиболее частой локализации болезни Крона (рис. 2). Большое количество высвобождающихся частиц обеспечивает распределение активной субстанции на большой площади и ее хорошую дисперсию. Наиболее высокая внутрипросветная концен-

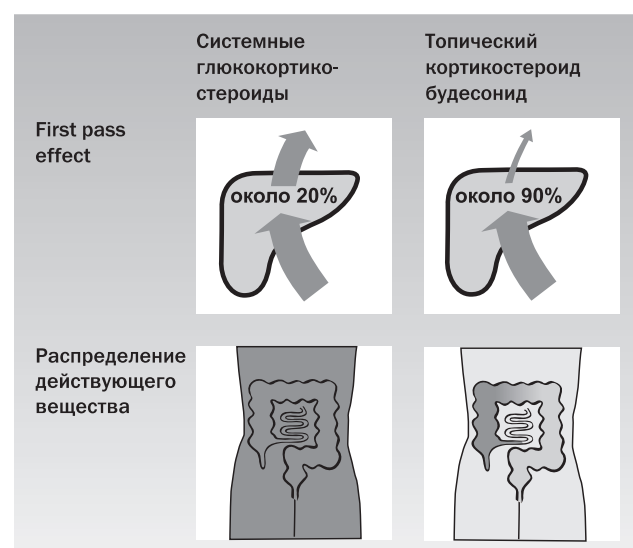


Рис. 1. Сравнение будесонида с системными глюкокортикостероидами (ГКС).

Таблица 1. Клинические испытания буденофалька

Страны	Время проведения	Число пациентов
Россия и СНГ	1995–1997	409
Израиль	1995–1997	201
Германия, Австрия Швейцария	1992–1998	2786

трация действующего вещества и соответственно наибольшая эффективность Буденофалька достигаются, начиная с терминального отдела подвздошной кишки и далее – вплоть до поперечной ободочной кишки.

Будесонид обладает выраженной липофильностью и быстро абсорбируется, благодаря чему хорошо проникает в ткани. По сравнению с системными ГКС он обладает очень высоким аффинитетом (сродством) 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.

Клиническое применение будесонида

Проведенные на сегодняшний день контролируемые рандомизированные клинические исследования [1, 3, 4, 8, 9, 11, 14–16] позволяют рекомендовать будесонид для лечения легких и среднетяжелых форм ВЗК, в первую очередь, с поражением подвздошной и/или восходящей кишки. Терапия будесонидом в капсулах (9 мг в день) приводит к ремиссии у 60–70 % таких больных [3, 11]. У пациентов с болезнью Крона с вовлечением более дистальных сегментов толстой кишки и при умеренных внекишечных проявлениях лечение будесонидом также эффективно. Лишь у пациентов с поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта эффект незначителен, что связано с особенностями высвобождения действующего вещества. Кроме того, пациенты с обострениями легкой и средней степени тяжести лучше отвечают на терапию, чем больные с тяжелыми формами ВЗК. Продолжительность заболевания не влияет на частоту ответа.

Хорошие терапевтические результаты (высокая эффективность и хорошая переносимость препарата) были подтверждены и в широкомасштабном обзорном исследовании, в которое вошли 419 пациентов с болезнью Крона, лечившихся амбулаторно у 97 частнопрактикующих гастроэнтерологов Германии [12].

Исследование продолжительностью в 1 год, в которое вошли пациенты со стероидзависимой болезнью Крона, показало, что терапия будесонидом достоверно снижает частоту рецидивов и улучшает качество жизни (Mantzaris и соавт., 2003). В другом плацебо-контролируемом исследовании терапия будесонидом в дозе 6 мг 1 раз в день ассоциировалась с более продолжительной ремиссией и улучшением индекса активности болезни Крона (ИАБК; Napauer и соавт., 2005).

Широкомасштабные клинические испытания первого препарата будесонида для лечения ВЗК – Буденофалька - были проведены в Германии, Австрии, Швейцарии, Израиле, а также России и странах СНГ (табл. 1).

Результаты всех этих исследований показали, что эффективность Буденофалька в дозе 3 мг 3 раза в день в течение 8 недель при активном течении болезни Крона полностью идентична таковой 6-метилпреднизолона (56–71 %), одна-

ко Буденофальк имеет лучшие показатели переносимости (безопасности). Частота побочных эффектов при применении Буденофалька 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 %.

Ряд исследований продемонстрировал эффективность будесонида и при язвенном колите. Так, в рандомизированном многоцентровом исследовании (Kolkman и соавт.) была показана эффективность Буденофалька даже при дистальных формах язвенного колита: через 8 недель лечения улучшение индекса клинической активности на фоне хорошей переносимости препарата наблюдалось у 71 % пациентов, получавших по 3 капсулы Буденофалька 1 раз в день [14].

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 (Escher и соавт., 2004). 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 [16]. 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 [15]. У пациентов, достигших ремиссии, ответ на терапию Буденофальком был получен уже в течение первых 3 недель.

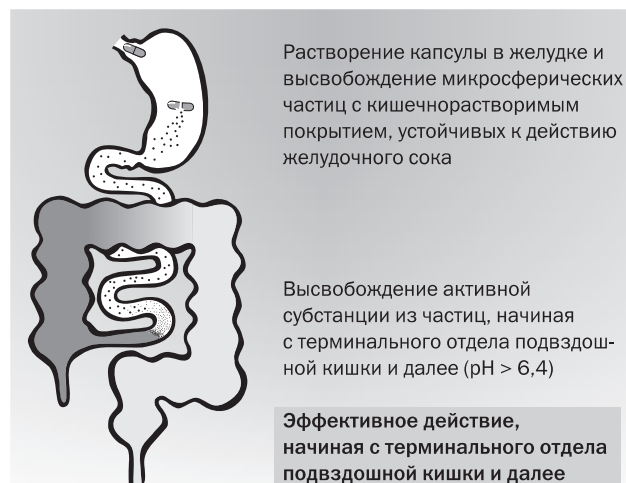


Рис. 2. Высвобождение будесонида из капсул буденофалька 3 мг.

Таблица 2. Снижение частоты стероидных побочных эффектов после замены системных ГКС будесонидом при болезни Крона [1]

Побочные эффекты	В начале исследования (n = 178)	В конце исследования (n = 178)	Величина снижения
Facies lunata	61 (34,4 %)	35 (19,7 %)	42,6 %
Акне	48 (27,0 %)	20 (11,2 %)	58,3 %
Избыточный вес	33 (18,5 %)	17 (9,6 %)	48,5 %
Изменения со стороны кожи	26 (14,6 %)	11 (6,2 %)	57,7 %
Отеки	17 (9,6 %)	5 (2,8 %)	70,6 %
Стрии	15 (8,4 %)	8 (4,5 %)	46,7 %
Гипертензия	5 (2,8 %)	1 (0,6 %)	80,0 %
Стероидная миопатия	5 (2,8 %)	0	100,0 %

Терапевтическая эффективность и побочные эффекты будесонида в сравнении с системными ГКС

В двойном слепом рандомизированном сравнительном исследовании будесонида (9 мг в день) и системного ГКС 6-метилпреднизолона в стандартной дозировке (начиная с 48 мг в день с еженедельным снижением дозы на 8 мг), в которое вошли 67 пациентов с обострением болезни Крона, не отмечено достоверной разницы в частоте ремиссии, однако у пациентов, получавших будесонид, достоверно реже наблюдались стероидные побочные эффекты [9]. Другое контролируемое исследование подтвердило эти результаты [3]. В этом исследовании пациенты в течение 8 недель получали терапию будесонидом (Буденофальком) в дозе 9 мг в день или преднизолоном (начальная доза – 40 мг в день; протокол с общепринятым снижением дозы).

Как уже отмечалось, пресистемная элиминация будесонида достоверно снижает частоту побочных эффектов, характерных для терапии системными ГКС. Так, в исследовании Var-Meir

S. и соавт. (1998) было показано, что в лечении активной болезни Крона с поражением терминального отдела подвздошной кишки и восходящей ободочной кишки будесонид (Буденофальк) так же эффективен, как и преднизолон, но достоверно реже вызывает побочные эффекты (рис. 3) [3].

В другом исследовании (Gross V. и соавт., 1996) показано, что по сравнению с традиционными системными ГКС будесонид в дозе 9 мг в день обеспечивает сопоставимую частоту ремиссии при существенно более низкой частоте стероидных побочных эффектов (рис. 4) [9].

В проспективном многоцентровом исследовании (Andus T. и соавт., 2003) также было показано, что частота стероидных побочных эффектов у 178 пациентов с болезнью Крона достоверно снижается на 42,6–100 % при переходе с системных ГКС на будесонид (Буденофальк; табл. 2) [1]. После полной замены традиционных кортикостероидов через 6 недель монотерапии Буденофальком ремиссия была достигнута у 58,4 % пациентов с активной болезнью Крона, что определялось как ИАБК < 150. Частота внекишечных проявлений при этом снизилась с 31,5 % (в начале исследования) до 22,5 % (в конце исследования).

Выбор эффективной дозы будесонида

С целью оценки зависимости эффекта будесонида от дозы было проведено несколько клинических исследований. Одним из наиболее показательных стало двойное слепое рандомизированное исследование [11], в котором 104 пациента с активной болезнью Крона были рандомизированы в 3 группы для получения в течение 6 недель будесонида в 3 различных дозировках: 2 мг 3 раза в день (n = 39); 3 мг 3 раза в день (n = 33) и 6 мг 3 раза в день (n = 32).

Результаты исследования показали (табл. 3), что наиболее эффективной при болезни Крона легкой и средней степени тяжести (ИАБК < 300) с поражением слепой и восходящей ободочной кишки оказалась терапия будесонидом в дозе 9 мг в день (частота ремиссии: 60–71 %). У пациентов с более тяжелыми обострениями (ИАБК > 300) и поражением дистальных отделов эффективна была более высокая доза (18 мг в день, частота ремиссии: 73–75 %).

Условия, повышающие эффективность будесонида

Обобщенный анализ проведенных клинических исследований и собственный опыт позволили нам выделить клинические варианты ВЗК, при которых терапия будесонидом наиболее эффективна (табл. 4).

Замещение традиционных кортикостероидов будесонидом

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,

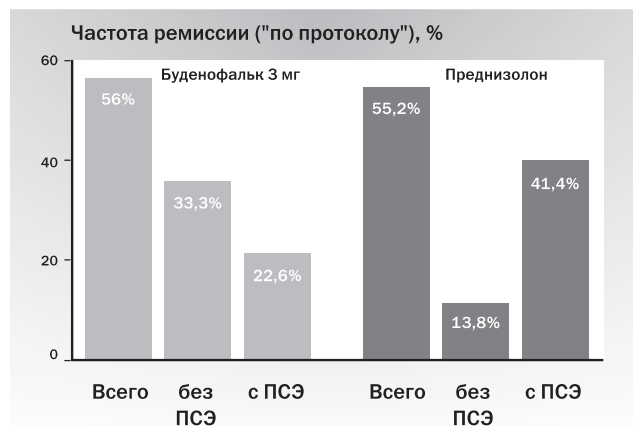


Рис. 3. Эффект терапии будесонидом по сравнению с преднизолоном при активной болезни Крона (S. Var-Meir et al., 1998).

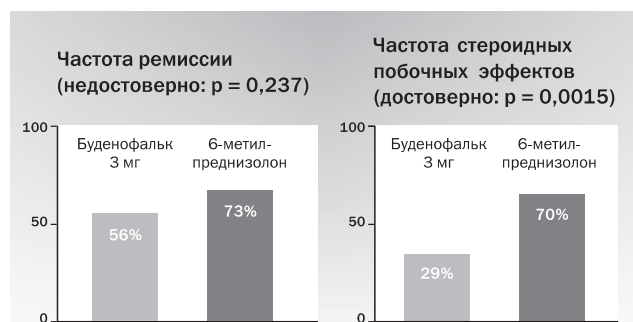


Рис. 4. Побочные эффекты будесонида в сравнении с системными глюкокортикостероидами (V. Gross et al., 1996).

Таблица 3. Эффективность различных доз будесонида у пациентов с болезнью Крона в зависимости от активности болезни и локализации процесса [11]

Группы больных	Частота ремиссии		
	6 мг	9 мг	18 мг
Все пациенты (n = 104)	36 %	55 %	66 %
ИАБК < 300 (n = 79)	47 %	71 %	64 %
ИАБК > 300 (n = 25)	0 %	25 %	75 %
Слепая/восходящая кишка	30 %	60 %	59 %
Поперечная ободочная/нисходящая кишка	31 %	46 %	73 %

Таблица 4. Эффективные дозы будесонида при клинических вариантах ВЗК

Клинический вариант ВЗК	Эффективная суточная доза будесонида
Активная болезнь Крона легкой или средней степени тяжести (ИАБК < 450 и особенно < 300)	9 мг (3 мг × 3 раза в день)
Болезнь Крона с поражением терминального отдела подвздошной кишки, слепой и/или восходящей ободочной кишки	9 мг (3 мг × 3 раза в день)
Болезнь Крона с поражением поперечной ободочной и/или нисходящей кишки	До 18 мг (6 мг × 3 раза в день)
Тяжелые формы болезни Крона	До 18 мг (6 мг × 3 раза в день)
Поддержание ремиссии при болезни Крона	6 мг (3 мг × 2 раза в день)
Активный язвенный колит	От 9 мг (1 раз в день) до 18 мг (2–3 раза в день) в зависимости от распространенности воспалительного процесса

Таблица 5. Традиционная схема перехода на будесонид

Этап	Преднизолон, мг/день	Буденофальк, мг/день
До перехода	30	0
1-я неделя	20	9
2-я неделя	10	9
3-я неделя	0/10 (на выбор)	9
4-й неделя и далее	0	9

Таблица 6. Комбинация традиционных кортикостероидов с будесонидом

Этап	Преднизолон, мг/день	Буденофальк, мг/день
1-я неделя	30	9
2-я неделя	25	9
3-я неделя	20	9
4-я неделя и далее	15 и т. д.	9

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. Если суточная доза классических ГКС была эквивалентной 10 мг преднизолона (8 мг 6-метилпреднизолона), то в течение следующей недели она должна составить 5 мг в день. Доза будесонида при этом остается неизменной – 9 мг в день (табл. 5).

Собственный опыт применения будесонида (Буденофалька) у 37 пациентов с болезнью Крона и 19 пациентов с язвенным колитом позволил нам рекомендовать несколько иной режим фармакотерапии, когда 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 (табл. 6). Предлагаемый режим позволяет обеспечить эффективную начальную терапевтическую дозировку кортикостероидов (60 мг в преднизолоновом эквиваленте) при существенном ослаблении стероидных побочных эффектов.

Заключение

Продемонстрировав высокие показатели эффективности и безопасности в многочисленных клинических испытаниях, будесонид (Буденофальк) зарекомендовал себя как стандарт лечения воспалительных заболеваний кишечника, в частности, обострений болезни Крона легкой и средней степени тяжести с поражением терминального отдела подвздошной кишки и/или восходящей ободочной кишки.

Это отражено в рекомендациях FDA, действующих Стандартах лечения болезни Крона Германского общества по изучению заболеваний органов пищеварения и болезней обмена веществ (DGVS) [17], а также в Рекомендациях Европейской организации по изучению болезни Крона и колита (ECCO Consensus 2006) [18].

Так, в частности, в положениях консенсуса ECCO 5A и 5B подчеркивается, что при болезни Крона илеоцекальной зоны с низкой и умеренной активностью препаратом выбора является будесонид в дозе 9 мг/сут.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Andus T, Gross V, Caesar I, et al.* Replacement of conventional glucocorticoids by oral pH-modified release budesonide in active and inactive Crohn's disease. Results of an open, prospective multicenter trial. *Dig Dis Sci* 2003;48:373–78.
2. *Baert F, Schmit A, D'Haens, et al.* Budesonide in collagenous colitis: a double-blind placebo-controlled trial with histologic follow-up. *Gastroenterology* 2002;122:20–25.
3. *Bar-Meir S, Chowers Y, Lavy A, et al.* Budesonide versus prednisone in the treatment of active Crohn's disease. *Gastroenterology* 1998;115: 835–40.
4. *Caesar I, Gross V, Roth M, et al.* Treatment of active and postactive ileal and colonic Crohn's disease with oral pH-modified release budesonide. *Hepatogastroenterology* 1997;44:445–51.
5. *Chande N, McDonald JW, Macdonald JK.* Interventions for treating collagenous colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;4:CD003575.
6. *Dilger K, Alberer M, Busch A, et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamic action of budesonide in children with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006a;23:387–96.
7. *Dilger K, Cascorbi I, Grunhage F, et al.* Multidrug resistance 1 genotype and disposition of budesonide in early primary biliary cirrhosis. *Liver Int* 2006b;26:285–90.
8. *Ecker KW, Stallmach A, Loffler J, et al.* Long-term treatment of high intestinal output syndrome with budesonide in patients with Crohn's disease and ileostomy. *Dis Colon Rectum* 2005;48:237–42.
9. *Gross V, Andus T, Caesar I, et al.* Oral pH-modified release budesonide versus 6-methylprednisolone in active Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:905–09.
10. *Gross V, Caesar I, Andus T, et al.* Replacement of systemic steroids by oral budesonide in patients with post-active or chronic Crohn's ileocolitis – a dose-finding study. *Gastroenterology* 1997; 112:A 987.
11. *Herfarth H, Gross V, Andus T, et al.* 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;19:147–52.
12. *Huppe D.* Therapie des Morbus Crohn: Einfluss auf den Krankheitsverlauf. *Arztl J Reise Medizin. Sonderheft Berlin* 2003;96–100.
13. *Karthaus M, Ballo H, Abenhardt W, et al.* Prospective, double-blind, placebo-controlled, multicenter, randomized phase III study with orally administered budesonide for prevention of irinotecan (CPT-11)-induced diarrhea in patients with advanced colorectal cancer. *Oncology* 2005;68:326–32.
14. *Kolkman JJ, Mollmann HW, Mollmann AC, et al.* Evaluation of oral budesonide in the treatment of active distal ulcerative colitis. *Drugs Today* 2004;40:589–601.
15. *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.
16. *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.
17. *Stange EF, Schreiber S, Folsch UR, et al.* Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn – Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). *Z Gastroenterol* 2003;41:19–68.
18. *Travis SP, Stange EF, Lemann M, et al.* European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006;55(Suppl. 1):i16–i35.
19. *Tromm A, Griga T, Mollmann HW, et al.* Budesonide for the treatment of collagenous colitis: first results of a pilot trial. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1871–75.
20. *Wiegand J, Schuler A, Kanzler S, et al.* Budesonide in previously untreated autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2005;25:927–34.