

Долгосрочные преимущества месалазина в форме гранул у пациентов с язвенным колитом, достигших ремиссии на кортикостероидах

Язвенный колит (ЯК) – хроническое гастроинтестинальное заболевание, характеризующееся диффузным неконтролируемым воспалением слизистой оболочки с непредсказуемыми периодами обострений и ремиссии. Типичные обострения ЯК проявляются такими симптомами, как urgentные позывы на дефекацию, кровавая диарея, спазмы в животе, патологическая усталость и снижение массы тела. В Северной Америке заболеваемость ЯК составляет 2,3-15,6 случая на 100 тыс. пациентов в год, распространенность – 37,5-246 на 100 тыс. Язвенный колит резко снижает качество жизни, связанное со здоровьем, нарушает трудоспособность и ассоциируется со значительными экономическими потерями.

Для индукции и поддержания ремиссии легкого и среднетяжелого ЯК в качестве первой линии терапии используются препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) для перорального приема. Для повышения приверженности пациентов к лечению и достижения более высоких концентраций действующего вещества в толстой кишке были разработаны различные лекарственные формы препаратов 5-АСК. Месалазин в форме гранул пролонгированного действия предназначен для поддержания ремиссии ЯК у взрослых пациентов.

В двух идентичных по дизайну двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях была продемонстрирована эффективность месалазина в форме гранул для приема 1 раз в сутки в поддержании ремиссии ЯК. При этом объединенный анализ результатов показал, что после 6 мес в стадии ремиссии остается значительно больше пациентов при лечении месалазином по сравнению с плацебо (79,4 vs 62,4% соответственно; $p < 0,001$).

Для индукции ремиссии в случаях острого рецидива ЯК, особенно при неэффективности пероральных препаратов 5-АСК или при наличии тяжелых симптомов, могут назначаться системные кортикостероиды. В то же время из-за неблагоприятного профиля побочных эффектов кортикостероидов клиницисты стараются ограничивать их применение и искать более безопасные альтернативы. Кроме того, у пациентов с ЯК, достигших ремиссии на кортикостероидах, в период постепенного снижения дозы или вскоре после отмены лечения часто развивается рецидив.

Цель настоящего анализа – оценить кратко- и долгосрочную эффективность и безопасность месалазина в форме гранул для приема 1 раз в сутки у пациентов с ЯК, достигших ремиссии на кортикостероидах.

Методы

В анализ включили данные пациентов – участников двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых 6-месячных исследований 3 фазы с идентичным дизайном (MPUC3003 и MPUC3004) и одного 24-месячного открытого исследования (MPUC3005; представляло собой пролонгированную фазу двойного слепого исследования). Все пациенты ранее получали кортикостероиды для достижения ремиссии и на момент включения удовлетворяли критериям, описанным ниже.

Пациенты и терапия

В двойные слепые исследования включали женщин (кроме беременных и кормящих грудью) и мужчин в возрасте 18 лет и старше с подтвержденным диагнозом легкого или средней тяжести ЯК согласно пересмотренному индексу активности заболевания Сазерленда (SDAI; оценка ректального кровотечения 0 баллов, вид слизи 0 или 1 балл). Кроме того, все пациенты имели в анамнезе по крайней мере 1 обострение за последние 1-12 мес, требовавшее терапевтического вмешательства, и находились в ремиссии длительностью > 1 и < 12 мес. Основным критерием исключения было

получение хронической иммуносупрессивной терапии или кортикостероидов в пределах 30 дней до скрининга. Протоколы каждого исследования были одобрены этическим комитетом, все пациенты предоставили письменное информированное согласие.

В двойных слепых исследованиях пациентов рандомизировали в соотношении 2:1 для получения месалазина в форме гранул 1,5 г или плацебо 1 р/сут. Применение сопутствующих препаратов, в том числе иммуносупрессантов, нестероидных противовоспалительных препаратов, кортикостероидов, пероральных антибиотиков (кроме 7-10-дневных курсов по поводу состояний, не связанных с ЯК), псиллиумсодержащих препаратов и других препаратов 5-АСК, не разрешалось.

В открытом продленном исследовании все пациенты получали месалазин в форме гранул 1,5 г 1 р/сут.

Обследование

Двойные слепые исследования включали 1-недельную фазу скрининга, 6-месячную фазу лечения и контрольный визит через 2 нед после завершения терапии. Открытое продленное исследование состояло из 24-недельной фазы лечения и контрольного визита.

На протяжении 6 мес лечения в двойных слепых исследованиях пациенты совершали 4 визита в клинику для оценки активности заболевания и неблагоприятных событий – НС (в начале лечения, через 1, 3 и 6 мес). В открытом исследовании пациентов наблюдали исходно, через 1, 3, 6 мес и затем каждые 3 мес в течение 24 мес.

В двойных слепых исследованиях полную оценку активности ЯК, включая проведение гибкой сигмоидоскопии, осуществляли до начала лечения и через 6 мес с использованием пересмотренного индекса SDAI. Последний подразумевает оценку четырех компонентов по шкале 0-3: частоты стула, ректального кровотечения, вида слизистой и активности заболевания по мнению врача; максимальная оценка составляет 12 баллов.

В открытом исследовании полную оценку активности заболевания проводили для подтверждения ремиссии только у пациентов, включенных спустя > 30 дней после завершения двойного слепого исследования. У остальных больных использовали оценку SDAI, выставленную на контрольном визите в двойном слепом исследовании. Мониторинг НС проводили во всех трех исследованиях.

Конечные точки и анализ данных

Статистический анализ проводили для трех популяций пациентов:

- ИТТ-популяция: пациенты в двойных слепых исследованиях, которые получили по крайней мере 1 дозу исследуемого препарата и имели оценку SDAI на визите через 6 мес от начала лечения;
- популяция для оценки краткосрочной безопасности: пациенты ИТТ-популяции, у которых оценивалась безопасность по крайней мере 1 раз после начала лечения;

- популяция для оценки долгосрочной безопасности: пациенты, которые завершили двойное слепое исследование, получили по крайней мере 1 дозу исследуемого препарата в открытом продленном исследовании и имели по крайней мере 1 оценку безопасности после включения в открытое исследование.

Первичной конечной точкой в двойных слепых исследованиях был процент пациентов, оставшихся в ремиссии на протяжении всех 6 мес лечения. Рецидив определяли как оценку ректального кровотечения по SDAI ≥ 1 балл и вид слизи ≥ 2 балла либо как преждевременный выход из исследования из-за недостаточной эффективности или ЯК-ассоциированных НС.

Вторичные конечные точки включали среднее изменение суммарной оценки SDAI и оценки его отдельных компонентов после 6 мес лечения; процент пациентов с терапевтическим успехом (определялся как поддержание оценки SDAI ≤ 2 с оценкой отдельных компонентов ≤ 1 и оценкой ректального кровотечения 0 через 6 мес) и кумулятивную частоту отсутствия рецидивов после 6 мес лечения.

В открытом исследовании эффективность формально не оценивалась, однако эффекты терапии определяли по частоте ЯК-ассоциированных НС (ЯК, кровь в стуле и учащение дефекации).

Результаты

Пациенты

Демографические и исходные клинические характеристики всех трех популяций пациентов были сопоставимы. Средний возраст больных составил 45-48 лет, женщин было несколько больше, чем мужчин. Средняя длительность текущей ремиссии ЯК составляла 17-18 нед, средняя суммарная оценка SDAI до начала лечения – 0,7-0,9 балла.

Приверженность к лечению в двойных слепых и в открытом исследованиях была высокой (примерно 96%). Средняя продолжительность лечения месалазином составила 436 и 623 дня в популяциях для оценки краткосрочной и долгосрочной

безопасности соответственно, средняя кумулятивная доза месалазина – 630 и 900 г соответственно.

Эффективность

В объединенной ИТТ-популяции ремиссия на протяжении 6 мес сохранялась у значительно большего количества пациентов группы месалазина по сравнению с большими группами плацебо (77,1 vs 54,7%; $p = 0,006$). Лечение месалазином снижало риск рецидива на 55% по сравнению с плацебо: относительный риск – ОР – 0,45; 95% доверительный интервал – ДИ – 0,25-0,79 (рис. 1). Значительное преимущество ($p \leq 0,025$) месалазина также наблюдалось для большинства вторичных конечных точек, включая улучшение суммарной оценки SDAI, оценку ректального кровотечения, активности заболевания по мнению врача и частоты стула (табл.).

Неблагоприятные события

В популяции для оценки краткосрочной безопасности на протяжении 6 мес лечения в группе месалазина было больше пациентов без ЯК-ассоциированных НС по сравнению с группой плацебо (79,4 vs 67,3% соответственно). Месалазин снижал риск таких НС на 49% (ОР 0,51; 95% ДИ 0,31-0,84; $p = 0,0009$).

Среди 74 пациентов, получавших месалазин в течение дополнительных 24 мес, только у 12 (16,2%) наблюдались гастроинтестинальные НС (всего 14 событий, из них 12 – ЯК). В популяции для оценки долгосрочной безопасности (лечение месалазином до 30 мес) вероятность сохранения ремиссии была значительно выше по сравнению с больными, получавшими плацебо в течение 6 мес ($p = 0,0001$) в двойных слепых исследованиях (рис. 2).

Наиболее частым негастроинтестинальным НС в популяциях для оценки краткой и долгосрочной безопасности была головная боль (0,6 и 1,0 событий на 1 пациента за 1 год лечения). Почечные и печеночные НС встречались относительно редко (частота $< 5\%$).

Обсуждение

Анализ, объединивший данные 3 исследований, показал, что у пациентов с ЯК, достигших ремиссии на кортикостероидах, месалазин в форме гранул, назначаемый 1 р/сут, обеспечивает долгосрочную (до 30 мес) защиту от рецидивов и ЯК-ассоциированных НС. Этот вывод согласуется с результатами для общей популяции

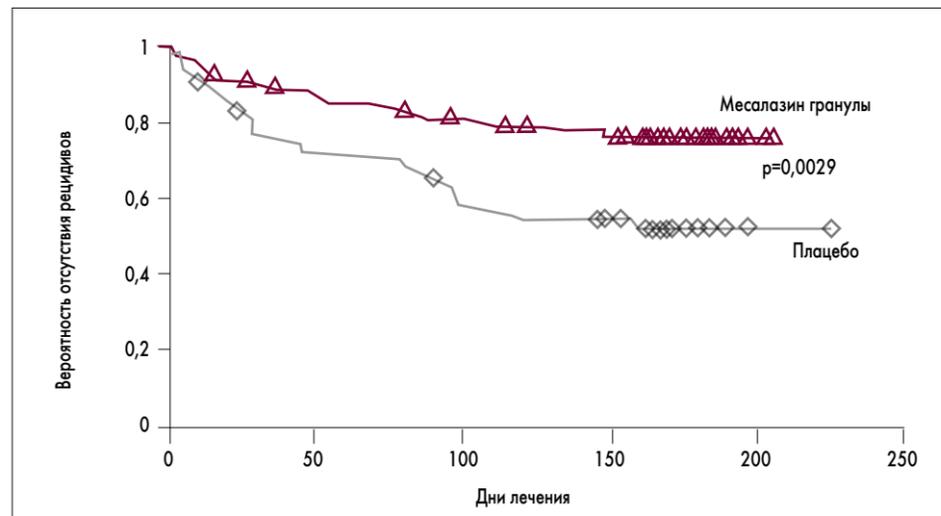


Рис. 1. Вероятность отсутствия рецидивов на протяжении 6 мес лечения у пациентов, ранее получавших кортикостероиды

