

# Будесонид более эффективен в индукции ремиссии, чем преднизолон: контролируемое исследование у больных аутоиммунным гепатитом

**Аутоиммунный гепатит (АИГ) – патология из гетерогенной группы хронических гепатитов, которая ассоциируется с высокими показателями заболеваемости и смертности.**

**АИГ характеризуется выраженной гипергаммаглобулинемией, развитием внепеченочных аутоиммунных синдромов, высокой активностью некротически-воспалительного процесса, наличием гистологических признаков хронического гепатита.**

У пациентов с АИГ имеет место хороший ответ на лечение кортикостероидами. Стандартная терапия АИГ (монотерапия преднизолоном или комбинацией последнего с азатиоприном) позволяет достичь ремиссии у 80% пациентов. Другие иммуносупрессивные препараты (мофетила микофенолат, циклоспорин А, такролимус) менее эффективны, при этом их прием сопровождается развитием большого количества нежелательных явлений. Отмена медикаментозной терапии приводит к рецидиву заболевания в 85% случаев; длительный прием препаратов сопровождается высоким риском развития специфичных побочных действий кортикостероидов (СПДКС) и нежелательных эффектов, обусловленных приемом азатиоприна (желтухи, лейкопении, анемии).

Альтернативой может быть использование топических стероидов, например будесонида, обладающих минимальным количеством системных побочных действий. 90% будесонида подвергается активному метаболизму при первичном прохождении через печень, что способствует восстановлению функции печени у больных АИГ.

Ниже приведены результаты рандомизированного мультицентрового исследования, посвященного изучению эффективности и безопасности терапии будесонидом в сравнении с применением преднизолона у больных АИГ.

## Материалы и методы

### Характеристика участников исследования

В исследовании приняли участие больные в возрасте 10-70 лет с гистологически подтвержденным (на основании критериев Международной группы по изучению АИГ) острым АИГ или рецидивом АИГ; нормальными уровнями адренокортикотропного гормона, тиопуринометилтрансферазы,  $\alpha_1$ -антитрипсина, меди, церулоплазмина; высокой активностью сывороточных аминотрансфераз (АЛТ, АСТ в 2 раза выше верхнего значения нормы), гипергаммаглобулинемией. Критериями исключения служили инфицированность вирусными гепатитами, первичный билиарный цирроз печени, первичный склерозирующий холангит, гемохроматоз, цирроз печени, фульминантная печеночная недостаточность, прием гепатотоксичных препаратов.

Диагноз «определенный АИГ» (в соответствии с критериями Международной группы по изучению АИГ) был подтвержден у 77,5% (79 из 102) пациентов, получавших будесонид, и у 80,0% (83 из 105) больных, принимавших преднизолон. Диагноз «вероятный АИГ» установлен 20,6% (21 из 102) больных из группы будесонида и 18,1% (19 из 105) участников из группы сравнения. Из популяции пациентов, начавших принимать назначенное лечение (intention to treat, ИТТ-популяция) были исключены 4 человека;

### Дизайн исследования

Исследование проводилось в две фазы: фаза А – двойное слепое (6 мес), фаза В – открытое исследование (6 мес) (рис. 1А). В фазе А пациенты были рандомизированы для приема будесонида (3 мг 3 или 2 р/сут после достижения биохимической ремиссии) либо преднизолона (стартовая доза 40 мг/сут с постепенным снижением до 10 мг/сут). В фазе В все пациенты получали будесонид (3 мг 3 или 2 р/сут). В обеих фазах всем больным назначали азатиоприн (1-2 мг/кг/сут).

Безопасность проводимой терапии оценивали на протяжении всего исследования, регистрируя показатели жизненно важных функций, развитие нежелательных явлений и СПДКС.

### Конечные точки исследования

Первичной конечной точкой считали достижение пациентом полного ответа, который определяли как полную биохимическую ремиссию (ПБР): нормализация АЛТ, АСТ к окончанию фазы А при условии отсутствия СПДКС (лунообразное лицо, акне, «горб бизона», гирсутизм, стрии, диабет, глаукома, повышение внутриглазного давления) в фазе А. Вторичная конечная точка – ПБР и возникновение/отсутствии СПДКС.

## Результаты

### Характеристика исследуемой популяции

После проведения скрининга (n=307) и исключения пациентов, не соответствовавших критериям включения (n=99), оставшихся 208 больных рандомизировали для приема будесонида (n=103) или преднизолона (n=105). Для анализа безопасности проводимого лечения были использованы данные 207 пациентов (1 больной, рандомизированный для приема будесонида, отказался принимать препарат; рис. 1В).

Диагноз «определенный АИГ» (в соответствии с критериями Международной группы по изучению АИГ) был подтвержден у 77,5% (79 из 102) пациентов, получавших будесонид, и у 80,0% (83 из 105) больных, принимавших преднизолон. Диагноз «вероятный АИГ» установлен 20,6% (21 из 102) больных из группы будесонида и 18,1% (19 из 105) участников из группы сравнения. Из популяции пациентов, начавших принимать назначенное лечение (intention to treat, ИТТ-популяция) были исключены 4 человека;

таким образом, к ИТТ-популяции были отнесены 203 больных. В состав популяции пациентов, завершивших исследование по протоколу (per protocol, РР-популяция) вошли 158 больных (рис. 1В). Из 207 пациентов, получавших лечение, фазу А завершили 92/102 (90,2%) больных из группы будесонида и 88/105 (83,8%) больных из группы преднизолона. Из 180 пациентов, закончивших фазу А, 176 больных продолжили лечение в фазе В.

Исследуемые группы были сопоставимы по исходным демографическим показателям, за исключением того, что в группе будесонида женщин было меньше (69,6 vs 84,8% в группе преднизолона; p=0,009). Большая часть пациентов, получавших будесонид, являлась носителями антигена DR4 главного комплекса гистосовместимости (HLA), меньшая – HLA<sub>DR3</sub> (p>0,05).

Количество пациентов с АИГ 2 типа (наличие антител к микросомам печени и почек, LKM-1; n=8) и 3 типа (выявление антител к растворимому

печеночному антигену/печени, поджелудочной железе, SLA/LP; n=32) было небольшим. Приверженность к проводимому лечению превысила 95% в обеих группах.

### Эффективность

Первичной конечной точки достигли 47/100 (47%) больных в группе будесонида и 19/103 (18,4%) пациентов в группе сравнения (p<0,001; ОДИ 16,2). Подобное различие зафиксировано и в РР-популяции (будесонид 35/76 (46,1%), преднизолон 14/82 (17,1%); p<0,001; ОДИ 15,1). Достоверных различий между пациентами, первоначально рандомизированными для приема будесонида или преднизолона, в достижении полного ответа к окончанию фазы В зафиксировано не было (рис. 2А). Количество пациентов, достигших полной ремиссии к концу фазы В, составило 95/173 (54,8%).

К 6-му месяцу лечения пациенты мужского и женского пола, получавшие будесонид, чаще достигали полного ответа по сравнению с больными,

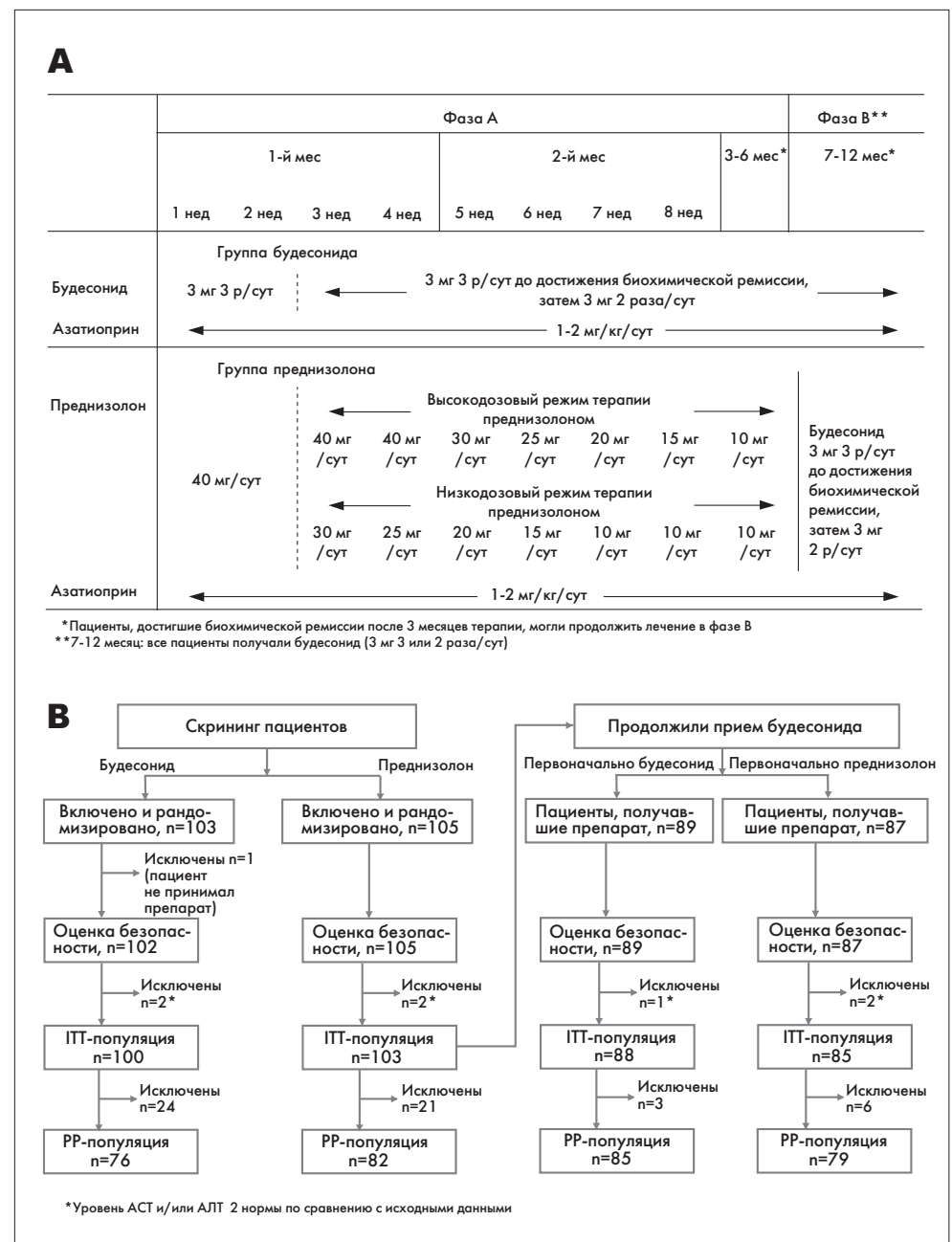


Рис. 1.

А – дизайн исследования, В – распределение пациентов на этапах скрининга и лечения

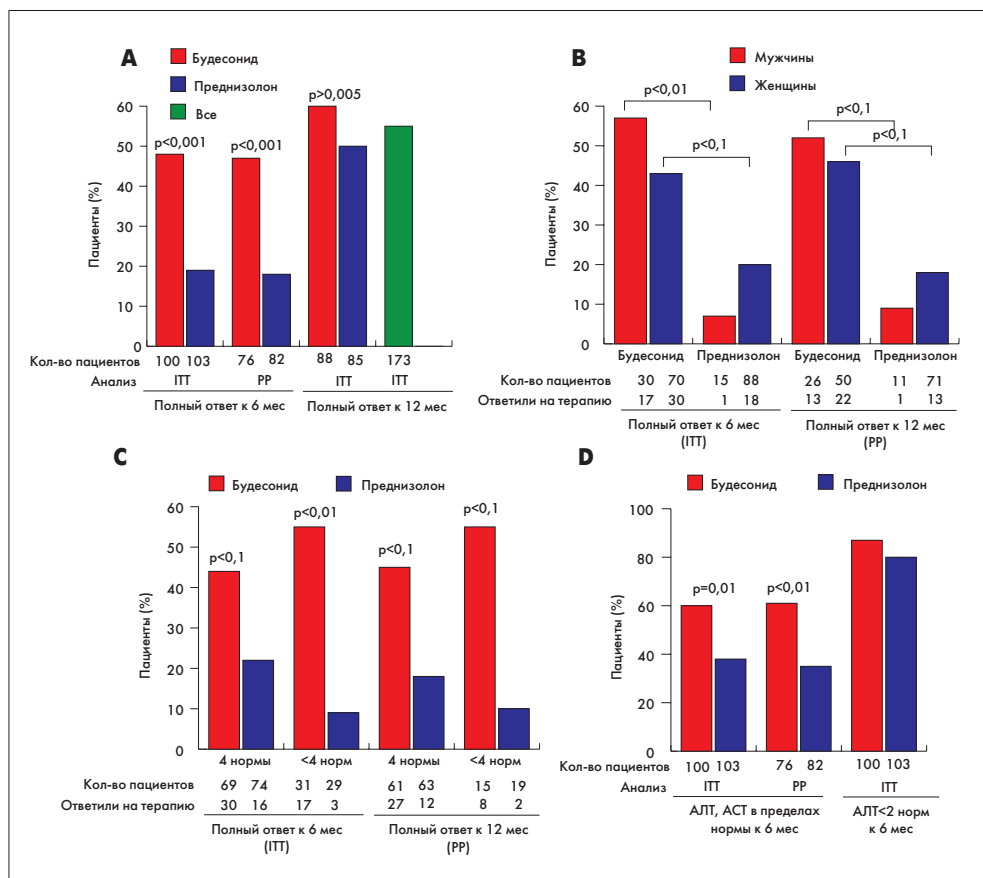


Рис. 2.

А – достижение полной ремиссии для ИТТ-популяции и РР-популяции; В – достижение полной ремиссии в зависимости от пола; С – достижение полной ремиссии к 6-му месяцу терапии по сравнению с исходным уровнем аминотрансфераз; D – достижение полной биохимической ремиссии к 6-му месяцу терапии по сравнению с биохимической ремиссией (уровень АЛТ < 2 норм к 6-му месяцу)

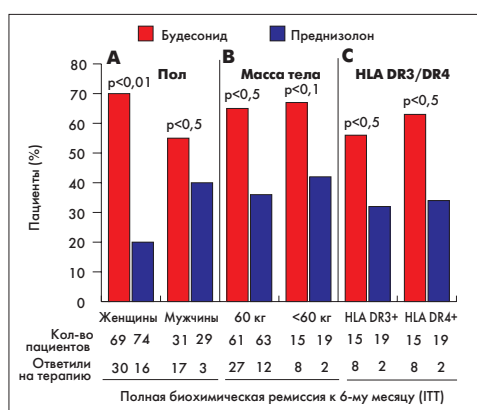


Рис. 3.

Достижение полной биохимической ремиссии в зависимости от пола (А), массы тела (В), антигена HLA (С)

принимавшими преднизолон (рис. 2В). В группе будесонида мужчины чаще достигали полного ответа, чем женщины (рис. 2В). Частота достижения полного ответа к 6-му месяцу была достоверно выше в группе будесонида, чем в группе преднизолона, во всех группах пациентов, сформированных в зависимости от массы тела (<60 кг: 12/20 vs 2/19;  $p < 0,001$ ; ОДИ 24,0; >60 кг: 31/60 vs 13/55;  $p = 0,001$ ; ОДИ 11,1) и носительства HLA DR3/DR4 (HLA<sub>DR3</sub>: 13/28 vs 8/44;  $p = 0,005$ ; ОДИ 6,5; HLA<sub>DR4</sub>: 12/24 vs 3/22;  $p = 0,004$ ; ОДИ 11,8).

Больные из группы будесонида как с исходно высокими (>4 норм), так и с низкими (<4 норм) значениями АЛТ, АСТ быстрее достигали ПБР по сравнению с пациентами из группы преднизолона (рис. 2С). В отличие от участников, принимавших преднизолон, больные из группы будесонида с исходно низкой активностью аминотрансфераз быстрее достигали полного ответа, чем больные с высокой активностью печеночных ферментов (рис. 2С). В ИТТ-популяции частота достижения ПБР в группе будесонида составила 60%, в группе преднизолона – 38,8% ( $p = 0,001$ ; ОДИ 7,7); в РР-популяции – 60,5 и 35,4%, соответственно ( $p < 0,001$ ; ОДИ 10,1).

При изменении определения «биохимический ответ» (снижение АЛТ

< 2 норм) на терапию ответили 89/100 (89,0%) больных, принимавших будесонид, и 83/103 (80,6%) больных, получавших преднизолон ( $p > 0,05$ ; рис. 2D). Включение детей в исследование не повлияло на его результаты: при анализе данных, полученных в популяции больных АИГ старше 18 лет, частота достижения ПБР осталась достоверно выше в группе будесонида (66,7%), тогда как в группе сравнения указанный показатель составил 40,8% ( $p < 0,001$ ; ОДИ 10,8).

Проанализировано влияние половой принадлежности, массы тела, носительства HLA DR3/DR4 на результаты терапии. Достоверные межгрупповые различия в достижении ПБР к концу фазы А зафиксированы у пациентов мужского пола (рис. 3А). Больные с массой тела >60 кг быстрее достигали ПБР в группе будесонида, чем в группе преднизолона; подобные различия не наблюдались у лиц с массой тела <60 кг (рис. 3В). Носительство HLA DR3/DR4 не влияло на достижение биохимического ответа (рис. 3С).

#### Безопасность и переносимость

Пациенты хорошо переносили прием обоих препаратов. На фоне лечения в группе будесонида ( $n = 102$ ) и преднизолона ( $n = 105$ ) зарегистрированы следующие побочные реакции: увеличение массы тела (будесонид vs преднизолон: 5,9 vs 19,0%), головная боль (11,8 vs 7,6%), частая смена настроения (9,8 vs 7,6%), мышечная слабость (4,9 vs 7,6%), гипертонзия (2,9 vs 6,7%), бессонница (1,0 vs 4,8%). В ИТТ- и РР-популяциях распространенность СПДКС к 6-му месяцу была достоверно ниже в группе будесонида, чем в группе преднизолона. К окончанию фазы В среди больных, переведенных с преднизолона на будесонид, отмечено снижение распространенности СПДКС на 40% (при включении в фазу В – 39/87 (44,8%); к окончанию 12 месяцев наблюдения – 23/87 (26,4%);  $p < 0,002$ ).

#### Обсуждение

Результаты исследования показали, что будесонид в комбинации с азатиоприном способен индуцировать и поддерживать ремиссию у больных АИГ; прием этой комбинации сопровождался значительно меньшим количеством СПДКС по сравнению со стандартной терапией преднизолоном и азатиоприном.

В отличие от других исследований в настоящем наблюдении использовали строгое определение «ответ на проводимую терапию» (полная нормализация биохимических показателей при отсутствии ожидаемых СПДКС). Применение этого определения обусловлено тем, что, во-первых, хорошо переносимая индукция ПБР может уменьшить поражение печени при длительном приеме препаратов; во-вторых, сохраняющаяся минимальная активность аминотрансфераз в большинстве случаев приводит к рецидиву заболевания после отмены терапии. Чувствительность этого определения была подтверждена тем фактом, что применение другого определения ремиссии (активность АЛТ, АСТ в пределах 2 норм) нивелировало различия между группами (будесонид – 89,0%; преднизолон – 80,6%;  $p > 0,05$ ).

Исходные межгрупповые различия не повлияли на полученные результаты. Несмотря на то что больные мужского пола быстрее достигали биохимической ремиссии, общее количество лиц мужского пола в обеих группах было недостаточным, чтобы повлиять на результаты исследования. Носительство HLA DR3/DR4 не влияло на частоту достижения биохимической

ремиссии. В группе преднизолона пациенты с массой тела <60 кг получали более высокую дозу препарата (в перерасчете количества препарата на 1 кг массы), но частота достижения биохимической ремиссии в этой группе была меньше по сравнению с таковой у участников с массой тела >60 кг.

Терапия будесонидом сопровождалась низкой частотой СПДКС. Переход с первоначального приема преднизолона и азатиоприна на терапию будесонидом и азатиоприном сопровождался снижением СПДКС на 40%.

Серологический подтип АИГ не влиял на эффективность проводимой терапии. В группе будесонида отмечено увеличение частоты достижения полного ответа среди больных с любым подтипом АИГ по сравнению с группой преднизолона.

#### Выводы

Результаты исследования показали, что будесонид в комбинации с азатиоприном индуцирует и поддерживает ремиссию у больных АИГ, не имеющих гистологических признаков цирроза печени. Терапия будесонидом превосходит лечение преднизолоном в отношении снижения частоты развития СПДКС. Эффективность терапии будесонидом сопоставима с эффективностью лечения преднизолоном при условии одновременного приема азатиоприна. Комбинация будесонида и азатиоприна может стать новым стандартом терапии больных АИГ, не имеющих гистологических признаков цирроза печени.

Статья предоставлена компанией «Д-р Фальк Фарма ГмбХ»



# Буденофальк®

**КОРТИКОСТЕРОИД первой ЛИНИИ терапии**

Текущие международные исследования подтверждают целесообразность применения будесонида для терапии аутоиммунных гепатитов, коллагеновых колитов, ПБЦ.

High topical efficacy  
Less systemic side effects

Топические стероиды рассматриваются как эффективные препараты в лечении заболеваний кишечника и печени.

**СТАНДАРТ ПИОНЕР**

В ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ КРОНА И НЯК      В НОВЫХ ОБЛАСТЯХ ПРИМЕНЕНИЯ

**Буденофальк**  
Активная форма: Будесонид (будесонид)  
Капсулы с кислото-стойким покрытием  
50 капсул

[www.dr.falkpharma.com.ua](http://www.dr.falkpharma.com.ua)

DR. FALK PHARMA GmbH Представительство в Украине:  
Leinenwebers, 5 с. Киев, 03 038  
Postfach 6529 ул. Федорова, 26  
79041 Freiburg тел./факс: +38 (044) 499 59 58  
Germany e-mail: central@drfalkpharma.kiev.ua

P.C. № UA/6964/01/01 от 27.08.2007 до 27.08.2012