

# Будесонид в форме пены по сравнению с гидрокортизоном ацетатом в форме пены в лечении активного язвенного проктосигмоидита

**Язвенный колит – хроническое воспалительное заболевание толстой кишки неизвестной этиологии. Протяженность воспаления слизистой толстой кишки в проксимальном направлении отличается у разных пациентов, но прямая кишка задействуется всегда. Больным с обширным вовлечением толстой кишки показаны препараты для перорального приема. В то же время у пациентов с дистальным вовлечением предпочтительно использовать ректальные лекарственные формы. Ранее у больных с проктосигмоидитом была продемонстрирована эффективность гидрокортизона и будесонида в форме клизм. Тем не менее кортикостероиды, назначаемые в форме пены, лучше переносятся пациентами и обеспечивают им более высокое качество жизни. Целью настоящего международного рандомизированного контролируемого исследования было сравнить эффективность и побочные эффекты гидрокортизона ацетата и будесонида в форме пены.**

## Материалы и методы

Исследование проводилось в 38 клинических центрах: 15 – в Израиле, 14 – в Германии и 9 – в Италии. Набор пациентов осуществлялся с апреля 1998 по февраль 2000 года. Исследование проводилось в соответствии с Надлежащей клинической практикой и Хельсинской декларацией и было одобрено независимыми этическими комитетами в каждом клиническом центре.

В исследование включали пациентов в возрасте от 18 до 70 лет с проктитом или проктосигмоидитом, подтвержденными эндоскопически или гистологически, с индексом активности заболевания (DAI)  $\geq 4$ . Критерии исключения: колит длительностью  $< 2$  нед, доказанная инфекционная этиология, наличие очагов проксимальнее сигмовидной кишки. Кроме того, из участия исключали больных, которые получали кортикостероиды в пределах 1 мес или иммуномодуляторы в пределах 3 мес до начала исследования. Пациенты могли продолжать принимать месалазин перорально при условии, что доза препарата не превышала 2 г/сут и оставалась стабильной на протяжении всего исследования. Все больные перед включением предоставили информированное согласие.

Пациентов рандомизировали для получения будесонида в форме пены 2 мг (Буденофальк®, Dr. Falk Pharma GmbH, Германия) или гидрокортизона ацетата в форме пены 100 мг. Оба препарата назначались 1 р/сут перед сном в течение 8 нед, и пациенты были проинструктированы удерживать пену в прямой кишке как можно дольше. Объем пены на одно введение для обоих препаратов был практически одинаковым – 15 мл для гидрокортизона ацетата и 20 мл для будесонида.

Пациентов обследовали в начале исследования, затем через 2, 4 и 8 нед. В специальных картах больные ежедневно отмечали количество дефекаций, наличие крови в стуле и использование сопутствующих препаратов. При каждом визите оценивали общее впечатление пациентов, переносимость лечения и карты-дневники. Кроме того, проводили физикальный осмотр и получали образцы крови для общего и биохимического анализа, а также определения уровня кортизола. Костный метаболизм оценивали по сывороточным уровням костно-специфической щелочной фосфатазы и остеокальцина исходно, через 4 и 8 нед лечения. Комплаенс пациентов определяли с помощью карт-дневников и путем взвешивания упаковок препаратов, возвращаемых больными. В начале исследования, а также через 4 и 8 нед рассчитывали индекс DAI, проводили сигмоидоскопию с биопсией. В зависимости от тяжести заболевания результаты эндоскопии оценивали по шкале от 0 до 3 баллов, гистологические данные – от 1 до 5 баллов. Все биоптаты исследовались централизованно

патологом, который не владел информацией о распределении пациентов по группам терапии.

Главной задачей исследования было продемонстрировать эквивалентную эффективность будесонида и гидрокортизона ацетата в форме пены, назначаемых на 8-недельный период пациентам с проктитом или проктосигмоидитом, а также оценить безопасность и переносимость обоих препаратов.

Первичной конечной точкой была клиническая ремиссия, определенная как индекс DAI  $\leq 3$ , в конце лечения (как правило, через 8 нед) с учетом данных о выбывших больных (метод LOCF). Вторичные конечные точки включали клиническую ремиссию через 4 нед, эндоскопическое и гистологическое улучшение через 8 нед (снижение по крайней мере на 1 балл по сравнению с исходным показателем), общее впечатление пациента через 8 нед, оценку пациентом приемлемости лечения, а также изменение частоты стула по сравнению с исходной.

## Результаты

В исследование включили 251 пациента – 122 в группу будесонида и 129 в группу гидрокортизона. Трое больных были исключены из анализа, поскольку они не получили ни одной дозы исследуемого препарата. В ИТТ-анализ (intention-to-treat: все участники, получившие по крайней мере одну дозу исследуемого препарата) вошли 120 пациентов, рандомизированных на лечение будесонидом, и 128 больных, которые получали гидрокортизон. Вследствие существенных отклонений от протокола были исключены 32 пациента (27%) группы будесонида и 37 больных (29%) группы гидрокортизона. Такими отклонениями были отсутствие приверженности к лечению исследуемым препаратом, одновременный прием неразрешенных препаратов и неявка пациента на заключительный визит в пределах 5 дней после завершения терапии. Таким образом, в РР-анализ (per protocol: пациенты, завершившие исследование согласно протоколу) вошли 88 пациентов группы будесонида и 91 больной группы гидрокортизона.

По исходным характеристикам, включая демографические данные, статус курения, длительность заболевания и продолжительность текущего эпизода, а также по распространенности воспалительного процесса и частоте стула группы не различались (табл.). Исходная активность заболевания (DAI) составила  $7,2 \pm 1,9$  и  $7,0 \pm 2,0$  в группах будесонида и гидрокортизона соответственно.

Ремиссия в конце лечения (РР-популяция) была достигнута у 55 и 51% пациентов, получавших будесонид или гидрокортизон соответственно. Разница между группами составила 4% (95% доверительный

интервал – ДИ – от -10,6 до 18,6%). В ИТТ-популяции ремиссии достигли 53% пациентов группы будесонида и 52% больных группы гидрокортизона (разница 1%; 95% ДИ от -12,3 до 12,6%).

Средний индекс DAI снизился примерно одинаково в обеих группах: с  $7,2 \pm 1,9$  и  $7,0 \pm 1,2$  до  $3,6 \pm 3,1$  и  $3,9 \pm 3,3$  в группах будесонида и гидрокортизона соответственно (рис. 1). Исходно среднее количество дефекаций в неделю составило 31 (диапазон от 4 до 105) в группе будесонида и 30 (от 4 до 136) в группе гидрокортизона. После лечения этот показатель снизился в обеих группах терапии, при этом наибольшее изменение наблюдалось до 14-го дня. Среднее время, необходимое для уменьшения частоты стула до  $< 4$  в сутки без примеси в нем крови, составило 7 (95% ДИ 5-12) дней в группе будесонида и 9 (95% ДИ 6-15) дней в группе гидрокортизона.

Логистический регрессионный анализ показал, что исходная тяжесть заболевания и предшествующее применение ректального месалазина были единственными предикторами, оказывающими статистически значимое влияние на частоту ремиссии. Вероятность достижения клинической

ремиссии была выше у пациентов с исходно легким течением заболевания (отношение шансов – ОШ – 4,25; 95% ДИ 1,72-10,48), и у больных, не получавших ранее ректальной терапии месалазином (ОШ – 2,97; 95% ДИ 1,05-8,37).

Динамика эндоскопических и гистологических показателей представлена на рисунке 2. Эндоскопическое улучшение, определяемое как снижение оценки по крайней мере на 1 балл, отмечено у 59% пациентов группы будесонида и у 50% больных группы гидрокортизона; гистологическое улучшение (снижение оценки по крайней мере на 1 балл) – у 48 и 50% участников соответственно. Частота субъективного улучшения была выше и составила 63% в обеих группах.

В целом 82 участника не ответили на ректальную терапию месалазином, назначенную по поводу обострения до включения в исследование. В этой подгруппе на будесонид ответили 23 из 44 пациентов (55%), на гидрокортизон – 14 из 38 (37%) больных ( $p=0,187$ ).

Стероиды в форме клизм ранее получали 203 пациента; препаратам в форме пены отдали предпочтение 125 участников (62%), в форме клизмы – только 17 больных (8%). Остальные 30% участников не имели предпочтений относительно той или иной лекарственной формы. Во время всех визитов более 90% пациентов в каждой группе охарактеризовали переносимость лечения как хорошую или очень хорошую.

У 36 больных (30%) группы будесонида и 50 участников (39%) группы гидрокортизона зарегистрировано 67 и 89 неблагоприятных событий соответственно. Практически все эти события не были связаны с исследуемыми препаратами. Серьезные

**Таблица. Исходные клинико-демографические характеристики пациентов (ИТТ-популяция)**

Характеристика	Группа терапии	
	Будесонид, n=120	Гидрокортизон, n=128
Средний возраст, лет	42±13,5	42±13,0
Мужчины/женщины, %	38/62	48/52
Средний вес, кг	74±13,7	74±15,4
Средняя длительность заболевания, лет	3,5	3,8
Средняя продолжительность текущего эпизода, нед	5,0	5,0
Средний индекс активности заболевания DAI	7,2±1,9	7,0±2,0
Среднее количество дефекаций в неделю	31 (4-105)	30 (4-136)
Статус курения		
Курильщики, n (%)	10 (8)	10 (8)
Бывшие курильщики	39 (33)	28 (22)
Никогда не курившие	71 (59)	90 (70)
Протяженность заболевания, n (%)		
Проктит	38 (32)	43 (34)
Проктосигмоидит	82 (68)	85 (66)
Предшествующее лечение текущего эпизода, n (%)		
Месалазин перорально	58 (48)	78 (61)
Месалазин ректально	45 (38)	38 (30)
Сульфасалазин	5 (4)	3 (2)
Системные стероиды	3 (3)	3 (2)
Топические стероиды	9 (8)	11 (9)
Иммуносупрессанты	0	1 (1)



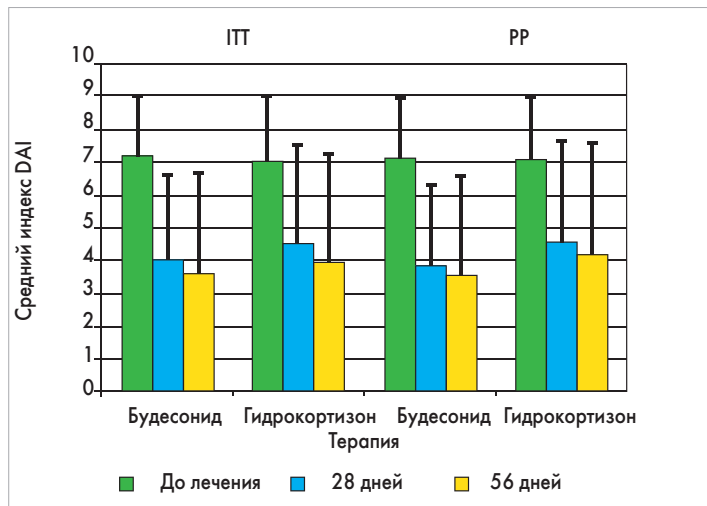


Рис. 1. Влияние терапии на индекс активности заболевания (DAI) в ITT- и PP-популяциях

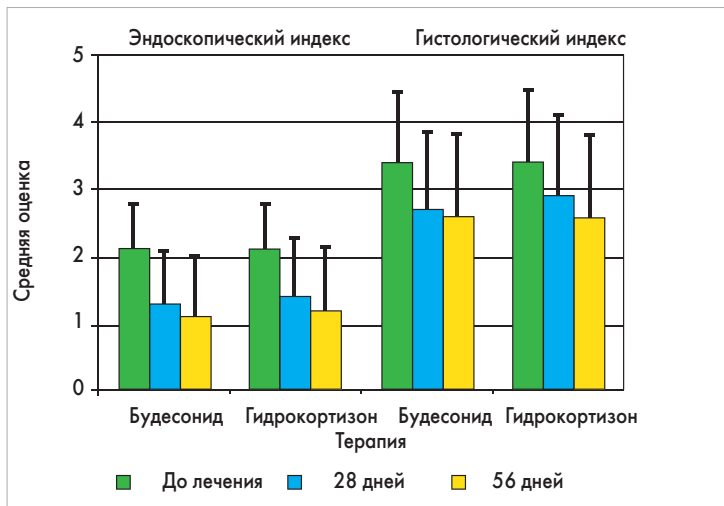


Рис. 2. Влияние терапии на эндоскопические и гистологические индексы в ITT-популяции

неблагоприятные события отмечались у 5 пациентов (у 1 в группе будесонида и у 4 в группе гидрокортизона), однако ни одно из них также не было связано с исследуемыми препаратами. Акне наблюдалось у 2 пациентов группы будесонида и у 1 больного группы гидрокортизона. Случаев гирсутизма или лунообразного лица не отмечено. Супрессия надпочечников (кортизол сыворотки <5 мкг/мл) выявлена у 3% участников группы будесонида; в группе гидрокортизона таких случаев не зафиксировано. Средние соотношения уровней кортизола, рассчитанные по методу наименьших квадратов (после 8 нед терапии по сравнению с исходным уровнем), составили 1,01 (95% ДИ 0,92-1,10) в группе будесонида и 1,05 (95% ДИ 0,96-1,15) в группе гидрокортизона без статистически значимой разницы между группами (p=0,503).

Оба исследуемых препарата не оказывали влияния на костный метаболизм. Средние уровни костно-специфической щелочной фосфатазы исходно составляли 9,9 (95% ДИ 9,2-10,7) мкг/л в группе будесонида и 10,9 (95% ДИ 10,2-11,7) мкг/л в группе гидрокортизона, после лечения – 10,2 (95% ДИ 9,4-11) и 11,5 (95% ДИ 10,5-12,5) мкг/л соответственно. Исходный сывороточный уровень остеокальцина в группе будесонида – 6 (95% ДИ 5-7) нг/мл – после лечения остался стабильным, а в группе гидрокортизона изменился несущественно (6; 95% ДИ 6-7 нг/мл до лечения vs 7; 95% 6-8 нг/мл после лечения). Статистически значимые различия изменений этих параметров по сравнению с исходными показателями между группами отсутствовали.

**Обсуждение**

В настоящем рандомизированном контролируемом исследовании впервые проведено прямое сравнение будесонида и гидрокортизона в форме пены. Полученные результаты показали, что оба препарата обладают практически одинаковой эффективностью: более половины пациентов с проктосигмоидитом ответили на лечение исследуемыми препаратами. В подгруппе больных с предшествующим использованием препаратов в форме клизм более 2/3 пациентов отдали предпочтение пене как оптимальной лекарственной форме. Будесонид и гидрокортизон в форме пены продемонстрировали высокую безопасность: на протяжении всего периода терапии не отмечено ни одного неблагоприятного события, которые были бы связаны с исследуемыми препаратами.

Эффективность будесонида в форме пены в настоящем исследовании в целом сопоставима с таковой в предыдущих работах по оценке будесонида 2 мг в форме клизмы, в которых частота ремиссии составляла 38-50%. В то же время в настоящем исследовании частота ремиссии превышала соответствующий показатель в работе Нанпауег и соавт. (1998) (19%), которые оценивали эффективность будесонида 2 мг в форме клизмы в течение 6 нед. В этом исследовании низкая частота ремиссии

при использовании оптимальной дозы будесонида, вероятно, была обусловлена значительно более строгим определением ремиссии (<3 дефекаций в сутки, отсутствие крови в стуле, отсутствие клинических симптомов и нормальный вид слизистой по данным сигмоидоскопии), что соответствует индексу активности заболевания DAI 0. В настоящем исследовании ремиссия определялась по критериям, рекомендуемым Sutherland и соавт. (DAI <3). Ранее Lofberg и соавт. (1994) продемонстрировали, что пролонгирование лечения с 4 до 8 нед увеличивает частоту достижения ремиссии в 2 раза, поэтому в настоящем исследовании был выбран период терапии длительностью 8 нед.

В обеих группах терапии частота достижения ремиссии была значительно выше у пациентов, у которых на момент включения в исследование отмечалось легкое течение заболевания, а также у больных, не получавших ранее месалазин ректально. Последнее наблюдение можно объяснить следующим образом. У пациентов с проктосигмоидитом ректальный месалазин считается терапией первой линии; соответственно, больные, ранее ответившие на ректальное лечение месалазином, не могли принять участие в настоящем исследовании, так как критерием включения была активность заболевания по индексу DAI >=4. Кроме того, у пациентов, ранее получавших ректальный месалазин, это лечение, вероятно, не имело особой эффективности, т. е. у таких больных наблюдалась более резистентная форма заболевания.

В группах будесонида и гидрокортизона клиническое улучшение, оцениваемое по индексу DAI, регистрировалось после 4 нед лечения. В действительности это улучшение могло наблюдаться и раньше, однако, поскольку по этическим соображениям эндоскопию через 2 нед не проводили, индекс DAI после начала лечения первый раз можно было рассчитать только через 4 нед. Принимая во внимание, что 4-недельная оценка DAI как конечная точка не обладает высокой чувствительностью в отношении ранних изменений, некоторые авторы предложили определять «время до клинической ремиссии» как «период, требующийся для достижения частоты стула <4 в сутки без примеси крови». При использовании этих критериев в настоящем исследовании медиана времени до ремиссии составила 7 дней в группе будесонида и 9 дней в группе гидрокортизона. Это свидетельствует об относительно быстром начале действия препаратов, которое проявляется раньше, чем улучшается индекс DAI.

У пациентов с проктосигмоидитом, не ответивших на ректальную терапию месалазином, второй линией терапии являются кортикостероиды. В настоящем исследовании в подгруппе пациентов с неэффективностью месалазина в анамнезе 52% ответили на будесонид в форме пены и только 37% ответили на гидрокортизон. Несмотря на то что эта разница не достигла статистической значимости, она, безусловно, заслуживает дальнейшего изучения. Если выявленное

преимущество будет подтверждено в более крупном исследовании, будесонид в форме пены может стать кортикостероидом выбора у пациентов с проктосигмоидитом, не ответивших на первую линию терапии ректальным месалазином.

Тот факт, что участники исследования предпочитали использовать ректальные препараты в форме пены вместо клизм, делает будесонид в форме пены еще более привлекательным методом лечения. Можно было бы аргументировать, что этот выбор обусловлен включением в исследование больных, которые хуже переносят клизмы и ищут альтернативные способы терапии. Однако, по мнению авторов, систематическая ошибка, связанная со смещением отбора, является маловероятной.

В проведенном исследовании значимая супрессия надпочечников не наблюдалась. Этот результат согласуется с данными предыдущих работ, согласно которым при ректальном назначении будесонида сывороточные уровни кортизола остаются в нормальном

диапазоне. Ранее выдвигалась гипотеза, что во время лечения ректальными формами будесонида может развиваться супрессия надпочечников вследствие прямого всасывания препарата через нижние и срединные вены прямой кишки в системный кровоток, минуя печень. Тем не менее, как свидетельствуют результаты настоящего исследования и многих других клинических испытаний, эту гипотезу следует признать несостоятельной. Таким образом, ректальное назначение будесонида на период 8 нед является безопасным и не оказывает значимого влияния на уровень кортизола в сыворотке. Кроме того, высокий профиль безопасности будесонида в форме пены подтверждается отсутствием влияния на уровни костно-специфической щелочной фосфатазы и остеокальцина – маркеры костного метаболизма. Другие побочные эффекты, свойственные кортикостероидам, также не регистрировались.

**Выводы**

Настоящее исследование показало, что будесонид и гидрокортизона ацетат, назначаемые в форме ректальной пены, эффективны и безопасны у пациентов с проктосигмоидитом. Приверженность больных к ректальным лекарственным формам обычно низкая, тем не менее, большинство пациентов предпочитали использовать пену вместо клизм. У больных, не ответивших на предшествующую ректальную терапию месалазином, будесонид может быть более эффективным, чем гидрокортизон.

Список литературы находится в редакции. Статья печатается в сокращении.

Bar-Meir S., Fidler H.H., Faszczyk M. et al. Budesonide foam vs. hydrocortisone acetate foam in the treatment of active ulcerative proctosigmoiditis. Dis Colon Rectum. 2003 Jul; 46 (7): 929-3.

Перевел с англ. **Алексей Терещенко**

# Сильна протизапальна дія

# Швидке полегшення симптомів

**Інноваційна форма будесоніду для ректальної терапії**

- **Топічна та ефективна**
- **Добре переноситься**
- **Легко використовувати**

**1 балон спрею на 2 тижні лікування (містить 14 доз)**  
**14 пластикових мішків для гігієнічної утилізації аплікаторів**

Інформація про лікарський засіб  
**БУДЕНОФАЛЬК®**. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/6964/02/01 від 19.05.2014. Діюча речовина. Будесонід. Лікарська форма. Пена ректальна. Кожна доза (1 розпилювання) містить 2 мг будесоніду. **Фармакогруппа**. Протизапальні засоби, що застосовуються при захворюваннях кишечника. Кортикостероїди місцевої дії. Код АТХ A07EA06. **Показання**. Лікування активного виразкового коліту, обмеженого прямою і сигмовидною кишкою. **Протипоказання**. Підвищена чутливість до будесоніду або до інших інгредієнтів, що входять до складу лікарського засобу. Локальні інфекції кишечника (бактеріальні, грибові, амебні, вірусні). Цироз печінки з ознаками портальної гіпертензії, наприклад, на пізній стадії первинного біліарного цирозу. **Фармакологічні властивості**. Спосіб дії будесоніду в основному базується на місцевій дії в кишечнику. Будесонід є глюкокортикоїдом з високою протизапальною активністю. Ректальна пена Буденофальк®, досліджена в добовій дозі до 4 мг будесоніду, фактично не впливає на рівень кортизолу в крові. **Побічні реакції**. Часто: відчуття печіння в прямій кишці. Залежно від дозування, тривалості застосування, супутнього або попереднього прийому інших глюкокортикоїдів та індивідуальної чутливості можуть спостерігатися побічні ефекти, типові для діючих системно глюкокортикоїдів. **Категорія відпуску**. За рецептом.  
**Повна інформація** міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності спеціалістів з охорони здоров'я.

**Alpen Pharma AG**  
Представництво «АльпенФарма АГ»

04075, м. Київ, Пушча-Водиця, вул. Лісова, 30-А  
Тел. (044) 401-81-03, 401-81-04, 401-84-31  
Факс. (044) 401-81-01  
www.alpenpharma.ua  
www.alpenpharma.com

## Буденофальк®

### Ректальна пена

При виразковому коліті