

УДК 616.348-002-036.22

**С. И. Цуркан**  
**В. А. Думбрава**

Государственный университет медицины  
и фармации им. Н. Тестемицану  
Республики Молдова

## ВСЕГДА ЛИ НУЖНА ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОМ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ?

**Ключевые слова:** неспецифический язвенный колит, поддерживающая терапия, интермиттирующая терапия.

**Резюме.** В проспективном клиническом исследовании у 59 пациентов с нераспространенными формами ЯК при легкой/умеренной степени активности заболевания в состоянии стойкой клинической и эндоскопической ремиссии не выявлено преимуществ постоянной поддерживающей терапии по сравнению с интермиттирующей терапией. При таком варианте течения заболевания длительная поддерживающая терапия, вероятно, не является обязательной.

### Введение

Эффективным и общепринятым методом поддерживающей терапии при неспецифическом язвенном колите является постоянный или, по меньшей мере, длительный, не менее 1,5 – 2 лет, прием аminosалицилатов [1, 4]. Последний систематический обзор базы данных Cochrane, посвященный пероральному приему аminosалицилатов показал, что необходимо лечить 6 пациентов для предотвращения одного случая обострения (number-needed-to treat = 6) [3]. Метод комбинированного введения медикамента (*per os* и *per rectum*) в клинических исследованиях показал более высокую эффективность [6], однако в повседневной практике эти преимущества нивелируются существенным снижением приверженности пациентов к лечению.

С другой стороны, клинический опыт показывает, что у ряда больных после наступления клинической ремиссии отмечаются длительные «светлые» периоды без обострений независимо от приема медикаментов. Некоторые пациенты, вопреки рекомендациям врачей, вырабатывают собственную тактику лечения: принимают аminosалицилаты короткими курсами во время обострения и некоторое время после. Такая тактика бывает успешной, как правило, у пациентов с легкими/умеренными формами ЯК при условии достижения стойкой клинической ремиссии. Мы предположили, что краткосрочное прерывистое (интермиттирующее) лечение может быть альтернативным методом у данной категории больных.

### Цель исследования

Сравнить эффективность постоянной поддерживающей и интермиттирующей терапии амино-

салицилатами у больных с дистальными формами ЯК в состоянии клинической и эндоскопической ремиссии.

### Материал и методы

Проспективное исследование проводилось на базе Клиники гастроэнтерологии Республиканской клинической больницы с 2006 по 2011 годы. Пациенты, достигшие клинической ремиссии после лечения дебюта или обострения ЯК, были последовательно рандомизированы и включены в группы сравнения.

Критериями включения являлись: возраст старше 18 лет; стабильная клиническая ремиссия более 4 недель, поддерживаемая аminosалицилатами (клиническая ремиссия определялась по модифицированной шкале Truelove & Witts при  $\leq 2$  баллах); эндоскопическая ремиссия (отсутствие всех макроскопических признаков активного воспаления); эндоскопическая распространенность поражения во время последнего обострения дистальнее селезеночного угла (ректит, ректосигмоидит без или с вовлечением нисходящей кишки); легкая или умеренная степень тяжести последнего обострения.

Критериями исключения являлись: распространенные формы ЯК (поражение проксимальнее селезеночного угла); тяжелая степень обострения (в том числе в анамнезе); достижение ремиссии после парентерального введения кортикостероидов и/или длительный прием кортикостероидов (более 3 месяцев); хронические заболевания при необходимости длительного приема медикаментов; тяжелые сопутствующие поражения ЖКТ, независимо от приема медикаментов (аутоиммунный гепатит, цирроз печени, синдром мальабсорбции и др.).

Стабильная клиническая и эндоскопическая ремиссия после обострения легкой/умеренной степени тяжести с дистальным или левосторонним поражением кишки была диагностирована у 59 больных: 27 больных были включены в группу постоянной поддерживающей терапии (ППТ) и 32 – в группу интермиттирующей терапии (ИТ). Пациенты из группы ППТ принимали 1,5-2 г месалазина/сульфасалазина в день на протяжении всего периода исследования или до обострения заболевания. Пациенты из группы ИТ принимали 1,5-2 г месалазина/сульфасалазина в течение 3 месяцев и затем прерывали поддерживающую терапию. Пациентам из данной группы было рекомендовано, при появлении первых признаков обострения, начинать прием аminosалицилатов в дозе 1,5-2 г в течение 7-10 дней и, в случае достижения клинической ремиссии, продолжить прием медикаментов в течение еще 3 недель с дальнейшим прекращением медикаментозного лечения. В случае если стабильная ремиссия не достигалась, больные считались в состоянии обострения.

Группы исследования существенно не отличались как по демографическим (пол, возраст, возраст в дебюте заболевания и др.), так и по клиническим характеристикам (активность и распространенность ЯК, лечение при последнем обострении):  $p$  во всех случаях  $> 0,05$ .

Динамика заболевания и состояние пациентов оценивались через 6 и 12 месяцев, после двух лет наблюдения или при наступлении обострения. В случае обострения ЯК, оценивали клинические и эндоскопические характеристики (степень тяжести, распространенность поражения, наличие осложнений), а также лабораторные данные с целью сравнения этих показателей в группах исследования. Пациенты, выбывшие из исследования, считались как пациенты в состоянии обострения (подход *intention to treat*).

Статистический анализ проводился с использованием стандартного пакета *SoftStat Statistica 6*. Сравнение числовых показателей проводили с помощью критерия Стьюдента. Нечисловые показатели сравнивали непараметрическими методами с использованием  $\chi^2$  или точного критерия Фишера. Показатель  $p$  менее 0,05 считался статистически значимым.

#### Обсуждение результатов исследования

Никто из пациентов не выбыл на первом этапе исследования (табл. 1). Ремиссия сохранилась у 22 человек (81,5%) из группы ППТ и у 25 пациентов (78,1%) из группы ИТ ( $p = 0,996$ ). В группе ИТ в течение первых шести месяцев легкая

степень обострения, которая купировалась в течение четырех-пяти недель лечения аminosалицилатами, отмечена в восьми случаях и в одном случае – легкое обострение сменилось ремиссией без приема медикаментов.

Через 12 месяцев динамику заболевания смогли оценить у 21 больного из группы ППТ и у 22 больных из группы ИТ (1 больной выбыл из первой группы и 3 – из второй). В состоянии ремиссии находились 14 пациентов из группы ППТ (51,9% от всех включенных в группу больных) и 15 – из группы ИТ (46,9% соответственно). Различия статистически не значимы,  $p = 0,905$ . В течение этого периода (последующих 6 месяцев) о легкой степени обострения, купировавшейся коротким курсом аminosалицилатов, сообщили еще пять больных, двое из которых имели повторное легкое обострение на протяжении 12 месяцев наблюдения.

В течение последующих 12 месяцев (оценка динамики через 24 месяца наблюдения) из групп сравнения выбыло по 3 пациента. Ремиссия сохранялась у 9 больных в группе ППТ (33,3% от общего числа включенных в группу) и у 10 (31,3% соответственно) – в группе ИТ ( $p = 0,913$ ). За этот период в группе ИТ наблюдалось еще семь случаев легкого обострения, два – повторные в течение года, купировавшиеся коротким курсом аminosалицилатов.

В данном исследовании, наряду с частотой, оценивались также степень активности и распространенность обострений, наступивших у больных из обеих групп (табл. 2).

В общей сложности на протяжении 24 месяцев наблюдения обострения были диагностированы у 14 больных из группы ППТ (51,9% из общего числа включенных в группу) и у 16 (50,0%) – из группы ИТ ( $p = 0,978$ ). Легкая степень обострения отмечалась у восьми больных из первой группы (57,1% от всех случаев обострений в группе) и у шести – из второй группы (37,5% соответственно), обострение средней степени тяжести – у шести больных из группы ППТ (42,9%) и у 10 из второй (62,5%). Несмотря на то, что отмечается тенденция к более тяжелым обострениям в группе ИТ, различия эти статистически не значимы ( $p = 0,464$ ). Аналогичная ситуация сложилась с такой характеристикой, как распространенность поражения при последующем обострении. В группе ИТ зарегистрировано больше больных (9; 56,3%), у которых эндоскопически выявлено дистальное расширение зоны поражения по сравнению с группой ППТ (5; 35,7%), однако эти различия статистически не значительны ( $p = 0,299$ ). Тяжелая степень последующего обострения или

Таблица 1

## Частота ремиссий в группах сравнения

Показатели в динамике наблюдения	Поддерживающая терапия (n = 27)	Интермиттирующая терапия (n = 32)	P*
После 6 месяцев, n (%)			
персистирующая ремиссия	22 (81,5%)	25 (78,1%)	0,996
выбыли	0	0	
После 12 месяцев, n (%)			
персистирующая ремиссия	14 (51,9%)	15 (46,9%)	0,905
выбыли	1	3	
После 24 месяцев, n (%)			
персистирующая ремиссия	9 (33,3%)	10 (31,3%)	0,913
выбыли	1+3 (14,8%)	3+3 (18,7%)	

\* = критерий  $\chi^2$ 

Таблица 2

## Характеристика последующих обострений в группах сравнения

Показатель	Поддерживающая терапия (n = 14)	Интермиттирующая терапия (n = 16)	P*
Тяжесть обострения, n (%)			
легкая	8 (57,1%)	6 (37,5%)	0,464
умеренная	6 (42,9%)	10 (62,5%)	
Локализация поражения, n (%)			
с дальнейшим распространением	5 (35,7%)	9 (56,3%)	0,299
без распространения	9 (64,3%)	7 (43,7%)	
Осложнения, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	

\* = точный критерий Фишера

осложнения ЯК не были диагностированы в группах сравнения.

ЯК представляет собой заболевание с различными вариантами течения. Наиболее тяжелой является форма заболевания с острым тяжелым дебютом и быстрым прогрессированием, что диктует необходимость интенсивной терапии и/или оперативного вмешательства. С другой стороны, существуют формы с «мягким» течением, с редкими обострениями и отсутствием распространения зоны поражения и осложнений в течение длительного времени. Для воспалительных заболеваний кишечника доказана значимость заживления слизистой оболочки ЖКТ для поддержания стойкой ремиссии [5]. На основании вышеизложенного, мы предположили, что стойкая клиническая и эндоскопическая ремиссия у больных с нераспространенными формами ЯК при легкой/умеренной активности заболевания, возможно, является предиктором мягкого течения ЯК, при котором применение метода интермиттирующей терапии «по требованию» может быть альтернативой общепринятого метода постоянной под-

держивающей терапии. Результаты проведенного исследования подтверждают это предположение. В работе не выявлено преимуществ постоянной поддерживающей терапии по сравнению с интермиттирующим методом у данной категории больных.

В литературе мы не встретили работ по изучению эффективности краткосрочной терапии аminosалицилатами. Однако наши данные согласуются с данными Ardizzone S. с соавторами, которые не выявили преимуществ поддерживающей терапии аminosалицилатами по сравнению с плацебо у пациентов со стойкой ремиссией ЯК в случае нераспространенных форм заболевания [2].

Несмотря на то, что характер течения ЯК на уровне современных знаний остается слабо прогнозируемым параметром, в определенных случаях, при стойкой ремиссии заболевания, клинически и экономически оправданной, вероятно, является интермиттирующая терапия. Дальнейшие исследования необходимы для разработки четких критериев и показаний к переходу на метод краткосрочной терапии «по требованию».

**Выводы**

1. У пациентов с нераспространенными формами ЯК при легкой/умеренной степени активности заболевания в состоянии стойкой клинической и эндоскопической ремиссии не выявлено преимуществ постоянной поддерживающей терапии по сравнению с интермиттирующей терапией.

2. У данной категории больных краткосрочная прерывистая терапия «по требованию» может быть рекомендована как альтернативный метод ведения пациентов после достижения стойкой (не менее 4 месяцев) клинической и эндоскопической ремиссии.

**Перспективы дальнейших исследований**

Необходимы дальнейшие проспективные клинические исследования для подтверждения полученных результатов и рекомендации данного метода лечения в клиническую практику.

**Литература.** 1. Белоусова Е.А. Применение аminosалицилатов при язвенном колите / Е.А. Белоусова, Н.В. Нукитина // Клиницист. – 2008. - № 3. - С. 57-62. 2. Ardizzone S. Is maintenance therapy always necessary for patients with ulcerative colitis in remission? / S. Ardizzone, M. Pettilo, V. Imbesi et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1999. – Vol. 13(3). – P. 373 – 379. 3. Dignass A. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. / A. Dignass, G. Van Assche, J.O. Lindsay et al. // J. Crohn's Colitis. – 2010. – Vol. 4 (1). – P. 28-62. 4. Higgins P.D.R. New keys to maintenance treatment in ulcerative colitis. // Dig. Dis. – 2010. - Vol. 28(3). - P. 483-489. 5. Sutherland L. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. / L. Sutherland, J.K. Macdonald // Cochrane Database Systematic Review, 2006, CD000544. 6. Travis S. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. / S. Travis, E. Stange, M. Lemann et al. // J. Crohn's Colitis. – 2008. - Vol. 2(2). - P. 24-62.

**ЧИ ЗАВЖДИ ПОТРІБНА ПІДТРИМУЮЧА ТЕРАПІЯ У ХВОРИХ НА НЕСПЕЦИФІЧНИЙ ВИРАЗКОВИЙ КОЛІТ?**

*С.І.Цуркан, В.Т.Думбрава*

**Резюме.** У проспективному клінічному дослідженні в 59-ти пацієнтів із нерозповсюдженими формами виразкового коліту при легкому / помірному ступенях активності захворювання в стадії стійкої клінічної та ендоскопічної ремісії не виявлено переваг постійної підтримуючої терапії в по-

рівнянні з інтермітуючою терапією. За такого варіанту перебігу захворювання тривала підтримуюча терапія, вірогідно, не є обов'язковою.

**Ключові слова:** неспецифічний виразковий коліт, підтримуюча терапія, інтермітуюча терапія

**UDC 616.348-002-036.22**

**IS SUPPORTIVE THERAPY ALWAYS NECESSARY IN ULCERATIVE COLITIS?**

*S.I.Tsurkan, V.A.Dumbrava*

**Purpose.** Compare the effectiveness of constant supportive and intermittent therapy by means of aminosalicylates in patients with distal forms of UC in clinical and endoscopic remission.

**Design/approach.** In clinical conditions 59 patients with ulcerative colitis were examined. 27 patients were included into a constant supportive care (first group) and 32 - into group with intermittent therapy (second group). Patients of the first group received 1.5-2 g mesalazine / sulfasalazine per day for the entire study period or until the exacerbation. Patients in the second group received 1.5-2 g mesalazine / sulfasalazine during 3 months and then supporting therapy was interrupted. Patients in this group, were recommended at the first sign of exacerbation, to start taking aminosalicylates at a dose of 1.5-2 g during 7-10 days. When reaching clinical remission, the medication was continued during 3 weeks.

**Findings.** In a prospective clinical study in patients with unexpanded forms of ulcerative colitis with a mild degree activity of the disease in a state of persistent clinical and endoscopic remission advantages of the continuous supportive care in comparison with intermittent therapy were not revealed. At this variant of the disease, long-term supportive therapy probably is not necessary.

**Research limitations/implications.** No benefits of a constant supportive care as compared with intermittent therapy in patients with unexpanded forms of ulcerative colitis were proved.

**Originality/value.** In patients with unexpanded forms of ulcerative colitis short-term intermittent therapy "on demand" can be recommended as an alternative method for the management of patients after achieving a stable (at least 4 months) clinical and endoscopic remission.

**Keywords:** ulcerative colitis (UC), constant supportive care, intermittent therapy.

**State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemitanu" of the Republic of Moldova**

e-mail: [veisa@mail.ru](mailto:veisa@mail.ru)

*Clin. and experim. pathol. - 2012. - Vol. 11, №4 (40). - P.143-146.*

*Надійшла до редакції 07.02.2012  
Рецензент – проф. І. Ю. Полянський  
© С.І.Цуркан, В.А.Думбрава, 2012*