

Сатырова Т.В., Михайлова Е.И.
Гомельский государственный медицинский университет

Клиническая и эндоскопическая оценка эффективности сульфасалазина в лечении рецидива язвенного колита

Поступила в редакцию 13.08.2010г.

Изучена эффективность стандартных доз сульфасалазина в индукции как клинического улучшения, так и клинической и клинико-эндоскопической ремиссии у 42 пациентов с рецидивом язвенного колита в зависимости от их фенотипа ацетилирования. Установлено, что сульфасалазин обеспечил достижение клинико-эндоскопической ремиссии язвенного колита в 57,14% случаев, клинической ремиссии - в 64,29% случаев и клинического улучшения - в 92,86% случаев. У пациентов с медленным фенотипом ацетилирования сульфасалазин позволил добиться не только клинического улучшения ($p < 0,0001$), но и развития как клинической, так и клинико-эндоскопической ремиссий ($p < 0,0001$ и $p < 0,0001$ соответственно). Клинико-эндоскопическая ремиссия, индуцированная сульфасалазином, чаще наступала у пациентов с медленным ацетилаторным фенотипом ($p = 0,03$). У быстрых ацетилаторов сульфасалазин приводил к клиническому улучшению ($p = 0,0039$), но не способствовал развитию как клинической, так и клинико-эндоскопических ремиссий ($p = 0,13$ и $p = 0,48$ соответственно).

Ключевые слова: сульфасалазин, язвенный колит, быстрый ацетилатор, медленный ацетилатор, эффективность.

■ ВВЕДЕНИЕ

Язвенный колит остается одной из наиболее серьезных проблем современной гастроэнтерологии, актуальность которой предопределена как неизвестной этиологией, сложностью патогенеза, рецидивирующим характером течения, опасными для жизни осложнениями, так и нередко малоэффективным лечением.

Важнейшим аспектом данной проблемы является повышение эффективности лечения рецидивов язвенного колита. На сегодняшний день этиологические факторы язвенного колита остаются неизученными, что не позволяет разработать этиотропную терапию этого заболевания [2]. По этой причине увеличение эффективности длительно существующих в клинической практике базисных лекарственных средств не утрачивает своей актуальности.

К базисным средствам терапии язвенного колита относятся сульфасалазин и чистые препараты 5-аминосалициловой кислоты [3].

Сульфасалазин успешно применяется в лечении язвенного колита уже более полувека. По мнению некоторых гастроэнтерологов, препарат не уступает в эффективности современным препаратам 5-аминосалициловой кислоты, а согласно ряду исследований даже превышает их результативность вследствие своего комбинированного состава [4, 5].

Сульфапиридин, являясь антагонистом р-аминобензойной кислоты, проявляет противомикробное действие, ингибирует моноциты и препятствует трансформации лимфоцитов [6].

Сульфасалазин состоит из 5-аминосалициловой кислоты и сульфапиридина. Оба компонента препарата соединены азотной группой. Эффект сульфасалазина основан на действии как 5-аминосалициловой кислоты, так и сульфосоединения - сульфапиридина. 5-аминосалициловая кислота оказывает противовоспалительное действие посредством подавления синтеза простагландинов и действия циклооксигеназы. Генетически детерминированный уровень ацетилирования сульфасалазина в печени пациентов с язвенным колитом может приводить к изменению в сыворотке крови содержания его активных компонентов. Вследствие этого стандартные дозы сульфасалазина, используемые в лечении рецидивов язвенного колита, могут отличаться по эффективности у пациентов с быстрым и медленным фенотипом ацетилирования.

■ ЦЕЛЬ

Оценить эффективность стандартных доз сульфасалазина в лечении рецидивов язвенного колита на основе их клинического и эндоскопического контроля.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для изучения эффективности сульфасалазина в лечении рецидива язвенного колита легкой и средней степени тяжести до и после его назначения исследованы 42 пациента с этой патологией (25 мужчин и 17 женщин) в возрасте от 18 до 78 лет (Me=42,0 лет; 95%ДИ:32,36-49,27), которые находились на лечении в гастроэнтерологическом отделении Гомельской областной клинической больницы.

Все пациенты подвергались стандартному обследованию, включающему сбор жалоб, анамнеза, оценку объективного статуса, проведение лабораторных, инструментальных (сигмо- или колоноскопия) и морфологических исследований (оценка биоптатов слизистой оболочки толстой кишки). Для определения активности язвенного колита использовался индекс Шредера (Mayo Clinic UC DAI) [7].

Рандомизация пациентов проводилась методом случайной стратифицированной выборки. В качестве критериев стратификации использовались возраст пациентов старше 16 лет, верифицированные диагнозы рецидива язвенного колита легкой и средней степени тяжести, отсутствие иных тяжелых сопутствующих заболеваний. В течение 3-х месяцев, предшествующих исследованию, пациенты не принимали иммуносупрессивные и/или иммуномодулирующие лекарственные средства, препараты 5-АСК, нестероидные противовоспалительные препараты и/или антибиотики.

Хроническое рецидивирующее течение заболевания наблюдалось у 27 больных, непрерывно-рецидивирующее течение - у 2 пациентов,

впервые выявленный язвенный колит - у 13 больных. Распространенное поражение толстой кишки было обнаружено у 6 пациентов, поражение левых отделов - у 31 больного и изолированный проктит - у 5 обследованных пациентов. Легкая степень тяжести язвенного колита отмечена у 8 больных, средняя степень тяжести - у 34 пациентов. Быстрый фенотип ацетилирования имел место у 9 пациентов, его медленный вариант - у 33 больных.

Пациенты получали стандартное лечение сульфасалазином, которое определялось степенью тяжести рецидива язвенного колита. При рецидиве легкой степени тяжести пациенты принимали 4,0 г сульфасалазина в сутки, при рецидиве средней степени тяжести - 6,0 г в сутки.

Клинико-эндоскопической ремиссией считается оценка по шкале Шредера (Mayo Clinic UC DAI) < 1 в сочетании с оценкой 0 для частоты стула и ректального кровотечения, отсутствием императивных позывов на дефекацию и снижением оценки по сигмоидоскопической шкале минимум на 1 балл по сравнению с исходным уровнем. Клинической ремиссией считается оценка 0 для частоты стула и ректальных кровотечений, и отсутствие императивных позывов на дефекацию. Клиническим улучшением считается снижение оценки по шкале Шредера (Mayo Clinic UC DAI) по меньшей мере на 3 балла по сравнению с исходным.

Определение фенотипа ацетилирования проводилось с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым обнаружением на аппарате «Agilent 1100» с использованием тестового препарата изониазида. Фенотип ацетилирования определяли как скорость ацетилирования изониазида и рассчитывали как отношение ацетизониазида к изониазиду.

Соответствие распределения количественных признаков закону нормального распределения оценивали с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Значения количественных показателей представляли как медиану (Me) и 95% доверительный интервал (95%ДИ). Анализ различия частот значения бинарного признака в двух связанных (зависимых) группах наблюдений (случай парных наблюдений) проводили с помощью критерия МакНемара, в двух несвязанных (независимых) выборках - с помощью двустороннего точного критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

Индукция ремиссии язвенного колита устанавливалась через 2 недели от момента начала его лечения сульфасалазином.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica 6.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что сульфасалазин позволил достичь клинико-эндоскопической ремиссии 24 из 42 больных (57,14%) язвенным колитом, в том числе 2 из 9 (22,22%) быстрых ацетилираторов и 22 из 33 (66,67%) медленных ацетилираторов. Частота индукции клинико-эндоскопической ремиссии язвенного колита в исследуемых группах представлена на рисунке 1.

Клиническая ремиссия выявлена у 27 из 42 пациентов (64,29%) с язвенным колитом, в том числе у 4 из 9 (44,44%) быстрых ацетилираторов и у 23 из 33 (69,70%) медленных ацетилираторов. Частота индукции клинической ремиссии язвенного колита в исследуемых группах представлена на рисунке 2.

Клиническое улучшение имело место у 39 из 42 пациентов (92,86%) с язвенным колитом, в том числе у всех 9 (100,00%) быстрых ацетилираторов и у 30 из 33 (90,91%) медленных ацетилираторов. Частота индукции

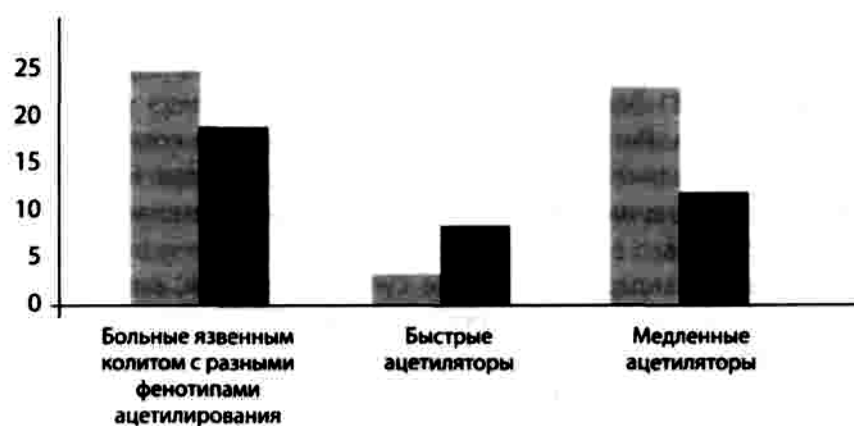


Рисунок 1

Частота клинико-эндоскопической индукции ремиссии язвенного колита в исследуемых группах

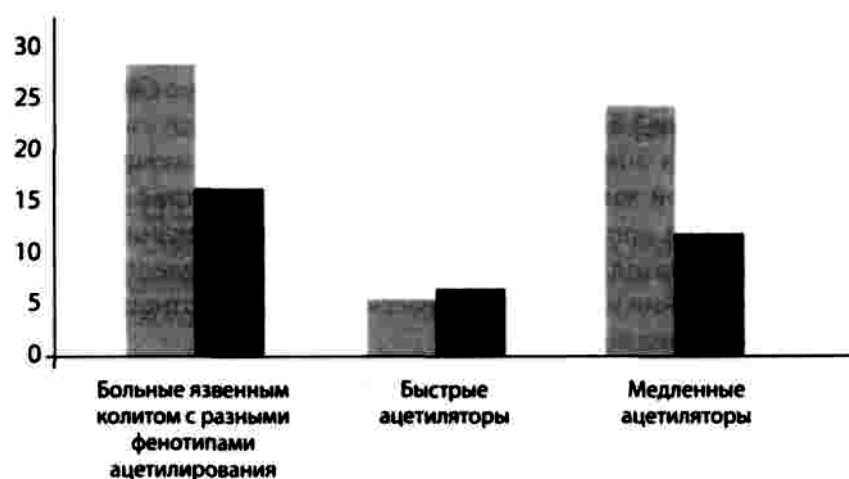


Рисунок 2

Частота индукции клинической ремиссии язвенного колита в исследуемых группах

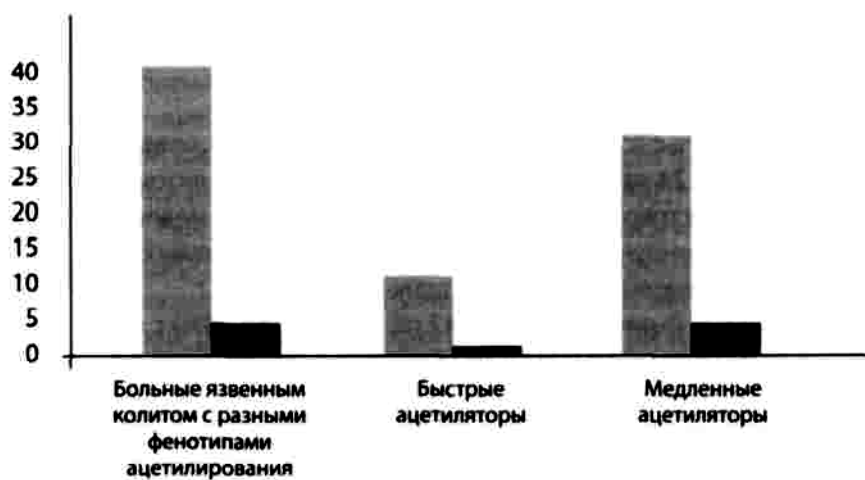


Рисунок 3

Частота индукции клинического улучшения язвенного колита в исследуемых группах

Клинического улучшения язвенного колита в исследуемых группах представлена на рисунке 3.

Сульфасалазин доказал эффективность в индукции клинической и клинко-эндоскопической ремиссии как у медленных ацетиляторов ($p < 0,0001$ и $p < 0,0001$ том с разным фенотипом соответственно). У быстрых ацетиляторов лекарственный препарат не повлиял на развитие как клинической, так и клинко-эндоскопической ремиссии ($p = 0,13$ и $p = 0,48$ соответственно).

На фоне лечения сульфасалазином частота клинической и клинко-эндоскопической индукции у быстрых ацетиляторов не отличалась как от больных язвенным колитом с разным фенотипом ацетилирования ($p = 0,30$ и $p = 0,08$ соответственно), так и от пациентов, относившихся к медленным ацетиляторам ($p = 0,24$ и $p = 0,48$ соответственно). Частота развития клинической ремиссии не имела статистических различий у больных язвенным колитом с разным фенотипом ацетилирования при сравнении с медленными ацетиляторами ($p = 0,81$). Клинко-эндоскопическая ремиссия чаще развивалась у медленных ацетиляторов по сравнению с больными язвенным колитом с быстрым типом ацетилирования ($p = 0,03$). Частота индукции клинического улучшения у больных язвенным колитом с разным фенотипом ацетилирования не имела статистических различий при сравнении с быстрыми и медленными ацетиляторами ($p = 1,00$ и $p = 1,00$ соответственно), а также между группами пациентов с быстрым и медленным ацетиляторным фенотипом ($p = 1,00$).

Следовательно, сульфасалазин позволил достичь клинко-эндоскопической ремиссии язвенного колита в 57,14% случаев, клинической ремиссии - в 64,29% случаев и клинического улучшения - в 92,86% случаев. Похожие результаты получили в своем исследовании О.С. Шифрин с соавторами. Лечение рецидивов язвенного колита сульфасалазином привело к индукции клинического улучшения, заключающегося в уменьшении или исчезновении диареи и ректальных кровотечений, у 90% пациентов. Клинический эффект наступал обычно через 7-12 дней после начала применения препарата [8]. Поданным Р.А. Hees с соавторами, клиническая и эндоскопическая ремиссия на фоне лечения сульфасалазином выявлена у 60% пациентов с язвенным колитом [9]. Эффективность лечения язвенного колита сульфасалазином продемонстрирована также в одном крупном исследовании при сравнении его с группой плацебо ($p < 0,001$) [10].

Клинко-эндоскопическая ремиссия, индуцированная сульфасалазином, по нашим данным, также чаще наступала у пациентов с язвенным колитом и медленным ацетиляторным фенотипом. У быстрых ацетиляторов сульфасалазин приводил к клиническому улучшению, но не способствовал развитию как клинической, так и клинко-эндоскопической ремиссий. Результаты по изучению эффективности сульфасалазина в лечении больных язвенным колитом в зависимости от фенотипа ацетилятора в литературе представлены единичными исследованиями. Так, М.Е. Sharp с соавторами доказали преобладание положительной Клинической динамики в группе пациентов с медленным фенотипом ацетилирования [11].

В достижении клинического улучшения сульфасалазин обнаружил результативность во всех исследуемых группах пациентов: у больных язвенным колитом с разным фенотипом ацетилирования ($p < 0,0001$), а также у медленных и быстрых ацетиляторов ($p < 0,0001$ и $p = 0,0039$ соответственно).

По данным С. Fischer с соавторами, у пациентов с более высокой концентрацией сульфацида в плазме крови хороший ответ на лечение достигал 53% случаев, а с более низкой концентрацией - всего 27% [12].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые проведена комплексная сравнительная оценка эффективности сульфасалазина в индукции как клинического улучшения, так и клинической и клинко-эндоскопической ремиссии у пациентов с язвенным колитом в зависимости от фенотипа ацетилирования. Доказана результативность сульфасалазина в лечении рецидивов язвенного колита, позволявшая добиться не только клинического улучшения или даже клинической ремиссии, но и 57,14% случаев приводившая к индукции клинко-эндоскопической ремиссии. Установлено преобладание фармакотерапевтического влияния сульфасалазина на развитие клинко-эндоскопической ремиссии язвенного колита у медленных ацетилаторов. Не выявлена эффективность сульфасалазина в индукции как клинической, так и клинко-эндоскопической ремиссии язвенного колита у пациентов с быстрым фенотипом ацетилирования.

■ ВЫВОДЫ

1. Сульфасалазин позволил достичь клинко-эндоскопической ремиссии язвенного колита в 57,14% случаев, клинической ремиссии - в 64,29% случаев и клинического улучшения - в 92,86% случаев.
2. У медленных ацетилаторов сульфасалазин являлся эффективным лекарственным препаратом, позволявшим добиться не только клинического улучшения ($p < 0,0001$), но и развития как клинической, так и клинко-эндоскопической ремиссий ($p < 0,0001$ и $p < 0,0001$ соответственно).
3. Клинко-эндоскопическая ремиссия, индуцированная сульфасалазином, чаще наступала у пациентов с медленным ацетилаторным фенотипом ($p = 0,03$).
4. У быстрых ацетилаторов сульфасалазин приводил к клиническому улучшению ($p = 0,0039$), но не способствовал развитию как клинической, так и клинко-эндоскопической ремиссий ($p = 0,13$ и $p = 0,48$ соответственно).

Resume

T.V. Satyrova, E.I. Mikhailova
Gomel state medical university

Clinical and endoscopic efficiency estimation of sulfasalazine in treatment of relapse of ulcerative colitis

Efficiency of standard doses of sulfasalazine in an induction both clinical improvement, and clinical and klinico-endoscopic remissions of ulcerative colitis 42 patients depending on acetylator phenotype is studied. It is established, that sulfasalazine has allowed to reach klinico-endoscopic

remissions of ulcerative colitis in 57,14% of cases clinical remission - in 64,29 % of cases and clinical improvement - in 92,86% of cases. From patients with a slow acetylator phenotype sulfasalazine has allowed to achieve not only clinical improvement ($p < 0,0001$), but also developments as clinical and klinico-endoscopic remissions ($p < 0,0001$ and $p < 0,0001$ accordingly). Klinico-endoscopic the remission induced by sulfalazine, came at patients with slow acetylator phenotype ($p = 0,03$) is more often. Rapid acetylators sulfalazine led to clinical improvement ($p = 0,0039$), but did not promote development as clinical, and klinico-endoscopic remissions ($p = 0,13$ and $p = 0,48$ accordingly).

Key words: sulfasalazine, ulcerative colitis, rapid acetylator, slow acetylator, efficiency of treatment.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев Г.И. Трансформация клинических диагнозов у больных с неспецифическими воспалительными заболеваниями кишечника / Г.И. Воробьев, О.В. Головенко, Л.Л. Капуллер // Рос. журн. гастроэнтерол, гепатол, колпроктол. - 2004. - №5. - С. 82-87.
2. Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона / ЕА Белоусова. - М.: Триада. - 2002. - 128 с.
3. Clinical trials in ulcerative colitis. 2. Historical review / ML Margolin et al. // Am. J. Gastroenterol. - 1988. - Vol. 83. - P. 227-243.
4. A meta-analysis of the efficacy of sulfasalazine in comparison with 5-aminosalicylates in the induction of improvement and maintenance of remission in patient with ulcerative colitis / S. Nikfar [et al.] // Dig. Dis. Sci. - 2009. - Vol. 54. - №6. - P. 1157-1170.
5. Lloyd R. Sulfasalazine revisited: a meta-analysis of 5-aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis / R. Lloyd, R. Gary, A. Eldon // Ann. Intern. Med. - 1993. - Vol. 118. - №7 - P. 540-549.
6. Bachrach W.H. Sulfasalazine: historical perspective / W.H. Bachrach // Am. J. Gastroenterol. - 1988. - Vol. 83. - P. 487-496.
7. Основанный на доказательствах Европейский консенсус по диагностике и лечению язвенного колита / Нац. группа по воспалительным заболеваниям кишечника Респ. Беларусь; редкол.: Ю.Х. Мараховский [и др.]. - Минск, 2008. - 216 с.
8. Шифрин О.С. Клинический опыт применения сульфасалазина ЕН [Электронный ресурс] / О.С. Шифрин, С.Ф. Галимова - Рус. мед. журн. - 2005. - Т. 13. - №27. - Режим доступа: http://www.rmj.ru/articles_4033.htm -Дата доступа: 10.07.2010.
9. Hees P.A. Effect of sulphapyridine, 5-aminosalicylic acid, and placebo in patients with idiopathic proctitis: a study to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine / P.A. van Hees, J.H. Bakker, J.H. van Tongeren // Gut. - 1980. - Vol. 21. - №7. - P. 632-635.
10. Sulfasalazine Revisited: A Meta-Analysis of 5-Aminosalicylic Acid in the Treatment of Ulcerative Colitis / R. Lloyd [et al.] // Annals of Int. Med. - 1993. - Vol. 118. - №7. - P. 540-549.
11. Acetylator phenotype and serum levels of sulphapyridine in patients with inflammatory bowel disease / M.E. Sharp [et al.] // Eur. J. Clin. Pharmacol. - 1981. - Vol. 21. - P. 243-250.
12. Fischer C. Is Plasma Level Monitoring of Sulfasalazine Indicated in the Treatment of Crohn's Disease or Ulcerative Colitis? / C Fischer, U. Klotz // Therapeutic Drug Monitoring. - №2 (2). - 1980. - P. 153-158.