



Использование зависимости «доза — эффект» для подбора оптимальных доз системных кортикостероидов в лечении воспалительных заболеваний кишечника

О.П. Алексеева^{1*}, С.В. Криштопенко², А.А. Алексеева¹

¹ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Российская Федерация

² ГБУЗ «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»

Министерства здравоохранения Нижегородской области, Нижний Новгород, Российская Федерация

Цель исследования. Определение оптимальных доз кортикостероидов (КС) (преднизолона) для индукции ремиссии у больных язвенным колитом (ЯК) и болезнью Крона (БК) на основе построения зависимости «доза — эффект» при проведении первого и повторного курсов терапии.

Материалы и методы. В исследование включены 86 больных с активным заболеванием средней и тяжелой степени (61 — с ЯК, 25 — с БК) в возрасте от 18 до 65 лет. Для индукции ремиссии в качестве первого курса терапии всем пациентам назначали преднизолон в начальной дозе от 30 до 60 мг/сутки с последующим снижением. 28 пациентам из этой группы в дальнейшем был назначен преднизолон в качестве повторного курса. Эффект терапии оценивали предварительно через две недели и окончательно на момент полной отмены преднизолона с использованием общепринятых критериев оценки клинического ответа и ремиссии. Построение зависимости «доза — эффект» для преднизолона проводилось по оригинальной методике, смысл которой заключается в адекватном статистическом преобразовании исходных клинических данных, получаемых в виде количественного выражения реально примененной совокупности доз и зарегистрированных альтернативных ответов, установленных по критериям конечной точки, в наглядный график функции эффективности, по которой возможно проведение аналитических оценок. Оценка среднего значения в каждой точке определялась на основе метода ядерной оценки регрессии. Доверительные интервалы средних и достоверность различий вычислялись на основе *t*-критерия Стьюдента.

Результаты. Построена зависимость «доза — эффект» на момент окончания первого курса лечения преднизолоном в виде графика, на котором прослеживается начальная точка выхода функции эффективности на плато, статистически отражающая уровень насыщения признака, а клинически — величину максимально возможного эффекта препарата, получившая название оптимальной клинически эффективной дозы (ОКЭД). Для первого индукционного курса преднизолона определена ОКЭД со статистическими параметрами $50,70 \pm 0,65$ ($49,41 \div 51,98$) мг ($p = 0,05$). Максимальный вероятностный эффект на этой дозе получен в диапазоне $82,21 \pm 8,23$ ($66,08 \div 98,33$) % ($p = 0,05$). ОКЭД для повторного курса лечения преднизолоном составила $51,43 \pm 1,55$ ($48,24 \div 54,61$) мг ($p = 0,05$) с вероятностью эффекта $40,02 \pm 12,86$ ($13,59 \div 66,45$) % ($p = 0,05$).

Заключение. У больных ЯК и БК средней и тяжелой степени при проведении первого индукционного курса КС (преднизолоном) определена ОКЭД = $50,70 \pm 0,65$ мг в сутки, назначенная на момент начала лечения. Максимальный эффект на этой дозе зафиксирован на уровне 82 %. Соответственно, 18 % пациентов не ответили на лечение преднизолоном. При проведении повторного курса КС ОКЭД составила те же $51,43 \pm 1,55$ мг в сутки, но эффект лечения оказался на 42 % ниже, чем при первом курсе, и в абсолютном выражении не превысил 40 %, что свидетельствует о недостаточном эффекте проведения повторных курсов терапии КС у данной категории больных.

Ключевые слова: язвенный колит, болезнь Крона, системные кортикостероиды, функция эффективности

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Для цитирования: Алексеева О.П., Криштопенко С.В., Алексеева А.А. Использование зависимости «доза — эффект» для подбора оптимальных доз системных кортикостероидов в лечении воспалительных заболеваний кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(5):18–25. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-5-18-25>

Using Dose-Effect Relationship for Optimising Systemic Corticosteroid Dosage in Treatment of Inflammatory Bowel Diseases

Olga P. Alekseeva^{1,*}, Sergey V. Krishtopenko², Anastasia A. Alekseeva¹

¹ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

² Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Aim. Estimation of an optimal corticosteroid (CS, prednisone) dosage for the remission induction in patients with ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) based on the construction of a dose-effect relationship during the first and second courses of therapy.

Materials and methods. The study included 86 patients with moderate to severe active disease (61 with UC and 25 with CD) aged 18 to 65 years. To induce remission, all patients had the first course of prednisone at a starting dose of 30 to 60 mg/day, with a subsequent reduction. Prednisone was continued in a repeat course in 28 patients. The effect was evaluated past two weeks and at a time of complete withdrawal of prednisone using the generally accepted clinical response and remission criteria. The dose-effect relationship for prednisone was constructed using an original method. The method realises an adequate statistical transformation of primary clinical data in form of a quantitative expression of factual doses and registered alternative responses established with endpoint criteria into a visual efficacy function graph suitable for downstream analyses. The mean at each point was estimated with the regression kernel scoring method. The mean confidence intervals and significance values were estimated with the Student's *t*-test.

Results. The dose-effect relationship constructed upon completion of the first prednisone course is a graph showing the plateau point of the efficacy function as a statistical measure of character saturation and a clinical measure of the highest expected drug effect. This graph is referred to as the optimal clinically effective dose (OCED). The first induction prednisone course had the OCED estimates of 50.70 ± 0.65 ($49.41 \div 51.98$) mg ($p = 0.05$). A highest expected effect for this dose was obtained in the interval of 82.21 ± 8.23 ($66.08 \div 98.33$)% ($p = 0.05$). The repeat prednisone course had OCED values of 51.43 ± 1.55 ($48.24 \div 54.61$) mg ($p = 0.05$), with the expected effect of 40.02 ± 12.86 ($13.59 \div 66.45$)% ($p = 0.05$).

Conclusion. In medium to severe UC and CD patients, the first induction prednisone course had OCED estimates of 50.70 ± 0.65 mg/day prescribed at the onset of therapy. The highest effect at this dose was 82%, and 18% of the patients did not respond to the prednisone treatment, accordingly. The repeat CS treatment had the same OCED values of 51.43 ± 1.55 mg/day, but a 42% lower expected effect compared to the first course. The effect did not exceed 40% suggesting its inadequacy in repeat CS treatments in this category of patients.

Keywords: ulcerative colitis, Crohn's disease, systemic corticosteroids, efficacy function.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Alekseeva O.P., Krishtopenko S.V., Alekseeva A.A. Using Dose-Effect Relationship for Optimising Systemic Corticosteroid Dosage in Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(5):18–25. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-5-18-25>

Системные кортикостероиды (КС) являются высокоэффективными в лечении воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Быстрый клинический ответ и низкая стоимость обеспечивают их важное значение для индукции ремиссии. Положительный эффект КС доказан как при язвенном колите (ЯК) [1–5], так и при болезни Крона (БК) [5–8].

Начало широкому применению КС в лечении ВЗК было положено в 1955 году после публикации результатов плацебо контролируемого исследования S.C. Truelove и L.J. Witts (1955) у больных ЯК различной тяжести с использованием кортизона [1]. С этого времени КС используются в базовой терапии ЯК и БК средней и тяжелой степени.

Вместе с тем данные об использовании оптимальных доз КС весьма противоречивы и неоднозначны. В клинических рекомендациях указаны дозы от 40 до 60 мг преднизолона внутрь, 0,5–1 мг/кг веса больного внутрь при средней и тяжелой степени [9–14]. При тяжелой степени ЯК и БК доза преднизолона может быть увеличена

до 75 мг в сутки внутривенно с последующим переходом на такие же дозы внутрь [4, 11, 12, 15]. Такие схемы лечения были рекомендованы как по итогам анализа публикаций в отечественной и зарубежной литературе, небольшого количества проведенных РКИ, выполненных сравнительно давно [1, 2, 6, 7], так и на основе более поздних метаанализов и систематических обзоров [3–5, 8, 16]. В большинстве клинических рекомендаций указано, что доза КС не должна превышать 60 мг преднизолона в сутки.

Несмотря на огромный опыт использования системных КС в лечении ВЗК, остается много нерешенных вопросов: количественное выражение эффективных доз для первого и последующих курсов лечения, уровни оптимальных доз при пероральном и внутривенном введении, частота развития стероидорезистентности, стероидозависимости и токсичных эффектов, а также объективное количественное распределение доз на низкие или высокие.

Современные разработки проблемы «доза — эффект» позволили создать универсальную

технологии построения и анализа функций эффективности лекарственных препаратов для решения задач определения оптимальных клинически эффективных доз (ОКЭД) препаратов в лечении заболеваний [17].

Цель исследования состоит в определении эффективных доз КС (преднизолон) для индукции ремиссии у больных ЯК и БК на основе построения зависимостей «доза — эффект» при проведении первого и повторного курсов терапии.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 86 больных (из них 61 — с ЯК и 25 — с БК) в возрасте от 18 до 65 лет, 44 мужчины и 42 женщины, для лечения которых был назначен преднизолон в различных дозах в качестве первого курса терапии в связи с активным ВЗК. 43 больным (50 %) с острым течением болезни преднизолон назначали без предшествующей терапии, 43 пациента (50 %) получали КС в связи с неэффективностью препаратов месалазина или сульфасалазина. 28 пациентам при обострении в течение года был назначен преднизолон в качестве повторного курса лечения.

Больным проводилось полное клиническое обследование и лечение в условиях гастроэнтерологического стационара (городские больницы № 12, 13 и областная клиническая больница им. Н.А. Семашко г. Нижнего Новгорода) в период с 2017 по 2019 г. с последующим амбулаторным наблюдением.

Диагноз язвенного колита и болезни Крона был выставлен в соответствии с международными и Российскими рекомендациями обследования больных с учетом клинической картины, результатов лабораторного, эндоскопического и морфологического обследования при исключении кишечных инфекций [10–12].

Всем больным проводилась илеоколоноскопия с оценкой распространенности и тяжести поражения слизистой оболочки кишки с прицельной биопсией (от 3 до 10 биоптатов) при помощи аппарата Olympus-CF N185L (Япония). Тяжесть атаки язвенного колита оценивалась по критериям Truelove-Witts и количественному индексу клинической активности Майо. Тяжесть обострения болезни Крона устанавливалась с использованием индекса активности болезни Крона (ИАБК). Такая оценка тяжести ВЗК является общепринятой при проведении клинических исследований [1, 18, 19].

Оценка активности болезни, клинического ответа, клинической ремиссии, стероидорезистентности проводилась на начало приема КС, через две недели приема препарата и после окончания курса терапии.

Преднизолон был назначен в дозах от 30 до 60 мг внутрь. Выбор дозы проводился лечащими врачами в соответствии с их клинической практикой. У тяжелых больных лечение КС начинали

с внутривенного введения с переходом на прием внутрь в той же дозе. При наличии клинического ответа через 2 недели дозу преднизолон снижали на 5 мг в неделю. Общая продолжительность терапии не превышала 16 недель. При болезни Крона преднизолон назначали вместе с азатиоприном 2 мг/кг веса пациента. При достижении клинической ремиссии на момент завершения курса лечения больным ЯК назначали месалазин 2 грамма в сутки в качестве поддерживающей терапии. Больные БК продолжали прием азатиоприна 2 мг/кг веса в сутки. Пациенты, не достигшие клинической ремиссии, в дальнейшем были переведены на биологическую терапию.

Эффект лечения КС при первом и повторном применении оценивали по следующим общепринятым критериям по аналогии конечных точек стандартного клинического исследования [20]: наличие клинического ответа через две недели лечения и клинической ремиссии на момент полной отмены КС. Под клиническим ответом при ЯК понимали уменьшение по сравнению с исходными основными клиническими симптомами заболевания (индексов частоты дефекаций и количества крови в стуле) более 30 %, при БК — снижение ИАБК более 70 баллов. Клинической ремиссией при ЯК считали индекс частоты стула 0–1, отсутствие крови в стуле, хорошее общее состояние, нормализация лабораторных показателей (СРБ, тромбоцитов, альбумина). При болезни Крона: значение ИАБК ≤ 150 , нормализация лабораторных показателей (СРБ, тромбоцитов, альбумина).

До начала проведения исследования все пациенты предоставили письменное информированное согласие.

Построение зависимости «доза — эффект» или в статистическом определении функции эффективности КС у больных ВЗК проводилось по технологии, разработанной С.В. Криштопенко и соавт. [17]. Оценка среднего значения в каждой точке функции эффективности определяется по методу ядерной оценки регрессии как взвешенное среднее переменных отклика в фиксированной окрестности точки по принципу k -ближайших соседей на основе известного в непараметрической статистике ядра Епанечкова [21]. Доверительные интервалы средних и достоверность различий вычислялись на основе t -критерия Стьюдента [22]. Смысл построения функции эффективности заключается в адекватном статистическом преобразовании исходных клинических данных в виде количественного выражения реально примененной совокупности доз и зарегистрированных альтернативных ответов, установленных по критериям конечной точки в исследованной выборке пациентов, в наглядный график функции эффективности, по которой возможно проведение аналитических оценок. Важной особенностью указанной технологии является количественная оценка итоговой погрешности выполнения исследования, основу

которой составляют два ведущих фактора: индивидуальная чувствительность организма к лекарственному препарату и адекватный подбор с последующей оценкой параметров конечной точки. Технология построения функции эффективности апробирована в экспериментальных и клинических исследованиях [17, 23, 24].

Результаты исследования

Характеристика болезни у пациентов ЯК и БК представлена в таблице.

Давность болезни до 1 года была у большинства больных — 55 (64,0 %), до 2 лет — у 21 (24,4 %), от 2 до 5 лет у 10 (11,6 %).

У 48 (78,7 %) больных ЯК зарегистрировано тотальное поражение толстой кишки, левостороннее — у 13 (21,3 %). При БК 10 (40,0 %) пациентов наблюдались с терминальным илеитом, 8 (32,0 %) — с колитом, 7 (28,0 %) — с илеоколитом. В исследование были включены больные только с воспалительной формой БК и неосложненным течением болезни.

Большинство больных имело острое течение заболевания ЯК — 24 (39,3 %) и БК — 19 (76,0 %). Среди больных ЯК преобладали тяжелые

формы — 46 (75,4 %), 15 (24,5 %) — имели среднюю тяжесть болезни. У 21 пациента БК (84,0 %) диагностирована средняя тяжесть болезни, 4 пациента были тяжелыми с ИАБК более 450 баллов.

Из сопутствующих заболеваний наиболее частыми были хронический гастрит (39,5 %), ГЭРБ (18,6 %), контролируемая артериальная гипертензия (5,8 %), анемия (55,8 %).

По исходным данным, выраженным для каждого пациента ВЗК в виде назначенной начальной дозы КС в мг и альтернативного клинического ответа по критериям конечной точки (0 или 1), построена зависимость «доза — эффект» на момент окончания первого курса КС (рис. 1).

На графике отчетливо прослеживается начальная точка выхода функции эффективности на плато, статистически отражающая уровень насыщения признака, а клинически — величину максимально возможного эффекта препарата. Эта точка получила название оптимальной клинически эффективной дозы (ОКЭД). Для индукционного курса КС по результатам оценки эффекта терапии у обследованных больных определена ОКЭД со статистическими параметрами $50,70 \pm 0,65$ (49,41:51,98) мг ($p = 0,05$). Максимальный вероятностный эффект на этой дозе следует ожидать в диапазоне $82,21 \pm 8,23$

Таблица. Характеристика болезни у пациентов язвенным колитом и болезнью Крона
Table. Clinical profile of patients with ulcerative colitis and Crohn's disease

| Показатель Indicator | | ЯК, $n = 61$ UC, $n = 61$ | БК, $n = 25$ CD, $n = 25$ |
|---|--|------------------------------|-----------------------------------|
| Течение заболевания Course of disease | | | |
| Острое Acute | | 24 (39,3) | 19 (76,0) |
| Хроническое рецидивирующее Chronic with relapse | | 21 (34,4) | 3 (12,0) |
| Хроническое непрерывное Chronic continuous | | 16 (26,3) | 3 (12,0) |
| Давность заболевания, абс. (%) Duration of disease, abs. (%) | | | |
| До года Till 1 year | | 39 (64,0) | 16 (64,0) |
| От 2 до 5 лет 2–5 years | | 15 (24,6) | 9 (36,0) |
| Более 5 лет Over 5 years | | 7 (11,4) | - |
| Локализация ЯК, абс. (%) UC localisation, abs. (%) | Локализация БК, абс. (%) CD localisation, abs. (%) | | |
| Тотальная левосторонняя Total left-sided | Подвздошная / Илео Толстая кишка / Colon Толстая + тонкая Colon + small intestine | 48 (78,7) 13 (21,3) | 10 (40,0) 8 (32,0) 7 (28,0) |
| Тяжесть ЯК (полное число баллов по шкале Майо), n (%) UC severity (full Mayo score, n (%)) | Тяжесть БК ИАБК (баллы), n (%) CD severity CDAI (points, n (%)) | | |
| Средняя (6–8) Medium (6–8) | Средняя (331–450) Medium (331–450) | 15 (24,5) | 21 (84,0) |
| Тяжелая (9–12) Severe (9–12) | Тяжелая (более 450) Severe (over 450) | 46 (75,4) | 4 (16,0) |

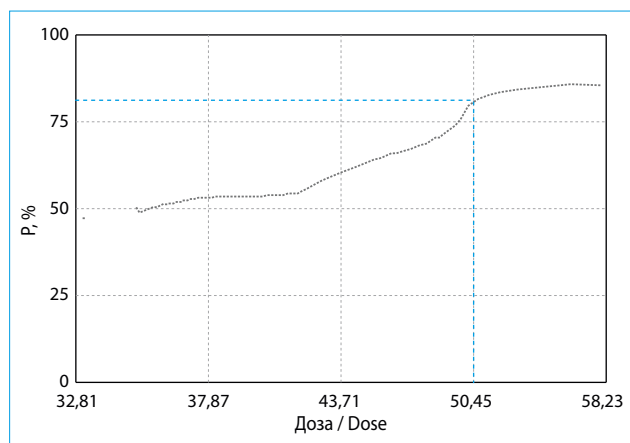


Рис. 1. Зависимость «доза — эффект» КС у больных ВЗК на момент окончания первого курса (максимальная погрешность доз 20 %)

Fig. 1. CS dose-effect relationship in IBD patients at completion of the first course (maximum dose error 20%)

(66,08:98,33) % ($p = 0,05$). Назначение более высоких доз КС не приводит к достоверному увеличению ожидаемого клинического эффекта, но при этом возрастает вероятность проявления побочных нежелательных явлений. Среднее значение максимального эффекта составило 82 %, а соответственно, в 18 % назначение доз КС выше 50 мг оказалось неэффективно, что в стероидной терапии ВЗК расценивается как первичная стероидрезистентность. Подобное отсутствие ответа на лечение КС в 18–20 % зарегистрировано и в других клинических исследованиях [3, 25]. Следует отметить, что трактовать отсутствие эффекта в дозах меньших 50 мг как стероидрезистентность некорректно, поскольку область функции эффективности до точки ОКЭД отражает недостаточный уровень назначенной дозы КС для адекватного лечения активного заболевания.

Клиническое улучшение через 2 недели наблюдалось у всех больных, но уровень клинического ответа был зарегистрирован у 70 из 86 (частота эффекта 81,4 %). Клинический анализ состояния пациентов на момент окончания индукционного курса КС показал следующее: 64 пациента из всех 86 пролеченных в разных дозах (частота эффекта 74,4 %) находились в клинической ремиссии (при ЯК индексы частоты стула были 0–1, отсутствие крови в стуле, хорошее общее состояние; при БК ИАБК ≤ 150). У 22 больных из 86 (25,6 %) показатели не достигали уровня клинической ремиссии. Для дозового сравнения: полученные исходные данные частоты эффекта при дозе 40 мг составили 13 из 23 больных (56,5 %), а при дозе 60 мг — 40 из 45 (88,9 %), что близко к середине доверительного интервала вероятности эффекта в этих же точках функции эффективности.

Побочные эффекты КС у больных, получавших преднизолон в начальной дозе 40 мг в сутки, встречались в единичных случаях (головная боль,

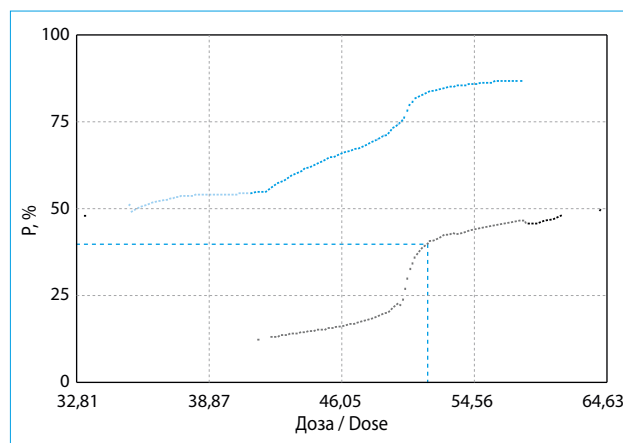


Рис. 2. Зависимость «доза — эффект» у больных язвенным колитом и болезнью Крона на момент окончания повторного курса кортикостероидов (нижний график) в сравнении с первым индукционным курсом (верхний график) (максимальная погрешность доз 20 %)

Fig. 2. Dose-effect relationship in UC and CD patients at completion of repeat CS course (lower curve) compared to first induction course (upper curve) (maximum dose error 20%)

нарушение сна зарегистрированы у трех пациентов, крапивница — у одной больной). Ухудшение переносимости КС у больных, получавших преднизолон в начальной дозе 60 мг в сутки, встречалась у каждого третьего пациента в виде слабости, головной боли, сердцебиения, повышения артериальной давления, у двух пациентов выявлено нарушение толерантности к глюкозе, у одной пациентки развился острый психоз и у двух зарегистрирована локальная герпетическая инфекция. Это согласуется с данными литературы о том, что с увеличением дозы гормонов возрастает количество побочных эффектов [4, 6].

У 28 больных ВЗК из группы, достигших клинической ремиссии, был оценен эффект повторного курса КС, назначенного в сроки от 3 до 12 месяцев после окончания первого индукционного курса в связи с обострением заболевания (рис. 2).

В целом для всего диапазона доз клиническая ремиссия была зарегистрирована у 10 больных (частота эффекта 36,0 %) и 18 пациентов (64,0 %) не достигли клинической ремиссии. При дозе 40 мг частота эффекта по исходным данным составила 1 из 9 больных (11,1 %), а при дозе 60 мг — у 7 из 14 лиц (50,0 %). Полученные результаты сравнимы с вероятностями эффектов на графике в соответствующих дозах.

ОКЭД для повторного курса с выходом на плато составила $51,43 \pm 1,55$ (48,24:54,61) мг ($p = 0,05$) с вероятностью эффекта $40,02 \pm 12,86$ (13,59:66,45) % ($p = 0,05$). Следовательно, при сходных ОКЭД вероятность эффекта повторного курса КС снижается на 42 % в сравнении с первым курсом.

Обсуждение результатов исследования

Системные КС и сейчас продолжают относиться к базовой терапии ЯК и БК средней и тяжелой степени. Вместе с тем четких данных об использовании их оптимальных доз нет. Ни в одном исследовании, систематическом обзоре и метаанализе не рассматривался вопрос о количественных выражениях эффекта этих средств в полном объеме [4, 5, 8].

Первое плацебо контролируемое исследование перорального применения кортизона у 210 больных ЯК различной протяженности и степени тяжести проведено S.C. Truelove и соавт. Пациенты получали кортизон в течение 6 недель с начальной дозы 100 мг. Выявлено достоверное улучшение в группе лечения по сравнению с плацебо. В целом ремиссия была достигнута у 41,3 % больных в группе кортизона против 15,8 % в группе плацебо. Отсутствие изменений или ухудшение было отмечено у 31,2 % больных, в основном с тяжелым колитом [1].

Единственное сравнительное исследование различных суточных доз перорального применения преднизолона у больных ЯК легкой и средней тяжести проведено J.H. Baron в 1962 году. Больные получали 20, 40 и 60 мг преднизолона в сутки. Эффект 20 мг оказался недостаточным. Дозы 40 и 60 мг показали одинаковые эффекты. Для лечения ЯК средней тяжести авторами было рекомендовано использовать 40 мг в сутки преднизолона внутрь в течение 7 дней с последующим снижением на 5 мг в неделю в течение 8 недель [2].

Практически такой же курс лечения рекомендуется экспертами в Европейских и Американских рекомендациях в настоящее время наряду с КС следующих поколений [10, 13, 14].

В Российских рекомендациях РГА, ассоциации колопроктологов России по лечению взрослых пациентов с ЯК и БК при среднетяжелой атаке рекомендовано применять пероральный преднизолон в суточной дозе 1 мг/кг или 60 мг внутрь [9, 11, 12].

Лечение тяжелой атаки ЯК и БК предусматривает назначение КС внутривенно. Систематический обзор по использованию КС при тяжелом ЯК [4] показал эффект метилпреднизолона в дозе 60 мг/сут или гидрокортизона 100 мг/сут в течение не более 7–10 дней. При этом ответ на терапию был зарегистрирован у 67 % больных. Более высокие дозы не продемонстрировали больший эффект, а при меньших дозах он был ниже [26]. При назначении высоких доз КС и при комбинации с иммуносупрессорами регистрировалось еще большее количество побочных эффектов [27]. В российских стационарах, в частности в ФГБУ им. А.Н. Рыжих, для купирования тяжелой атаки ВЗК используют преднизолон в дозе 2 мг/кг/сут. При таком дозировании удовлетворительный клинический ответ был получен у 67 из 139 (48,2 %) больных [28].

Проведено два достаточно крупных исследования по изучению применения КС для индукции

ремиссии при болезни Крона. В одном из них было рандомизировано 162 пациента. Преднизолон назначали в дозах 0,5–0,75 мг/кг/сут при максимально величине 60 мг (более высокая доза для более тяжелого течения) со снижением дозы на 5 мг в неделю. Ремиссия была достигнута в два раза чаще в группе лечения по сравнению с плацебо (60 и 30 % соответственно, NNT) = 3 [6]. В другом 18-недельном Европейском кооперативном исследовании участвовало 105 пациентов. Клиническая ремиссия была достигнута в 83 % на 6-метилпреднизолоне внутрь в дозе 48 мг/сут по сравнению с 38 % на плацебо (NNT = 2) [7].

В российских рекомендациях при тяжелом ЯК и БК любой локализации системные КС допускаются в следующих дозах: преднизолон 75 мг/сут, метилпреднизолон 60 мг/сут внутривенно в течение 7–10 дней с последующим переходом на пероральный прием в той же дозе. Одновременно с КС рекомендуется назначать иммуносупрессоры: АЗА (2 мг/кг), 6-МП (1,5 мг/кг) [12].

Во всех исследованиях прослеживается разнородность полученных данных, что не позволяет принять адекватные клинические решения с позиций доказательной медицины.

Изучение зависимости «доза — эффект» КС с построением функции эффективности в оценке результатов лечения ВЗК никогда не проводилось. Построение и оценка зависимости «доза — эффект» является уникальной перспективной технологией изучения воздействия лекарственных препаратов на патологические процессы в организме. Проведенные нами исследования дозового эффекта КС при ВЗК являются моделью стандартного клинического исследования для любого лекарственного препарата, позволяющей определить ОКЭД при первом и последующих курсах терапии. При заданной предельной погрешности в 20 % были получены монотонные по структуре функции эффективности, что доказывает адекватность выполнения исследования в целом. Максимальная погрешность при изучении процессов с нормальным распределением признака, к которым относятся исследования воздействия лекарственных средств, не может превышать уровня 33 % в соответствии с законами статистики с целью изучения биологических закономерностей.

Снижение эффекта КС в точке ОКЭД при повторном курсе терапии на 42 % подтверждает мнение ученых о том, что механизмы стероидорезистентности сложны и до конца не изучены. В литературе обсуждаются некоторые из них, связанные с нарушением взаимодействия КС с белками крови, проникновением через клеточную мембрану, полиморфизмом генов, кодирующих активность глюкокортикоидных рецепторов на разных уровнях, их взаимодействия с ядерными транскрипционными факторами и блокированием выработки провоспалительных цитокинов [29, 30].

Выводы

1. Использование технологии построения и оценки зависимости «доза — эффект» преднизолона у больных ВЗК позволило определить ОКЭД со статистическими параметрами $50,70 \pm 0,65$ (49,41:51,98) мг ($p = 0,05$) при проведении первого (индукционного) курса терапии. Максимальный вероятностный эффект на этой дозе следует ожидать в диапазоне $82,21 \pm 8,23$ (66,08:98,33) % ($p = 0,05$).

2. При проведении повторного курса преднизолона больным ВЗК ОКЭД составила тот же диапазон $51,43 \pm 1,55$ (48,24:54,61) мг ($p = 0,05$), но максимальный вероятностный эффект не превысил

$40,02 \pm 12,86$ (13,59:66,45) % ($p = 0,05$) и оказался на 42 % ниже, чем при первом курсе, что свидетельствует о недостаточном эффекте проведения повторных курсов терапии КС в сроки от 3 до 12 месяцев.

3. Использование технологии построения и анализа функции эффективности (зависимости «доза — эффект») является научно обоснованным и перспективным инструментом для определения оптимальных клинически эффективных доз лекарственных препаратов, изучения количественных закономерностей их воздействия на формирование клинических эффектов или клинической резистентности.

Литература / References

1. Truelove S.C., Witts L.J. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J.* 1955;2(4947):1041–8. DOI: 10.1136/bmj.2.4947.1041
2. Baron J.H., Connell A.M., Kanaghinis T.G., Lennard-Jones J.E., Jones A.F. Out-patient treatment of ulcerative colitis. Comparison between three doses of oral prednisone. *Br Med J.* 1962;2(5302):441–3. DOI: 10.1136/bmj.2.5302.441
3. Ho G.T., Chiam P., Drummond H., Loane J., Arnott I.D., Satsangi J., et al. The efficacy of corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: analysis of a 5-year UK inception cohort. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:319–30. DOI: 10.1111/bmj.1365-2036.2006.02974
4. Turner D., Walsh C.M., Steinhart A.H., Griffiths A.M. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(1):103–10. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.09.033
5. Ford A.C., Bernstein C.N., Khan K.J., Abreu M.T., Marshall J.K., Talley N.J., Moayyedi P. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(4):590–9. DOI: 10.1038/ajg.2011.70
6. Summers R.W., Switz D.M., Sessions J.T., Bechtel J.M., Best W.R., Kern F., et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology.* 1979;74(Pt 2):847–69. DOI: 10.1016/0016-5085(79)90385-8
7. Malchow H., Ewe K., Brandes J.W., Goebell H., Ehms H., Sommer H., Jesdinsky H. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterol.* 1984;86:249–66. DOI: 10.1016/S0022-3468(84)80296-1
8. Benchimol E.I., Seow C.H., Steinhart A.H., Griffiths A.M. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;2:CD006792. DOI: 10.1002/14651858.CD006792.pub2
9. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Алексева О.П., Ачкасов С.И. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт.* 2015;1(25):48–65. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Abdalganieva D.I., Abdulkhakov R.A., Alekseyeva O.P., Achkasov S.I. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia on the diagnosis and treatment of adult patients with ulcerative colitis. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2015;25(1):48–65 (In Russ.).]
10. Gomollón F., Dignass A., Annesse V., Tilg H., Van Assche G., Lindsay J.O., et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2017;1(11):3–25. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw168
11. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л., Белуsoва Е.А., Шифрин О.С., Абдулганиева Д.И. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология.* 2017;1(59):6–30 [Ivashkin V.T., Shelygin Yu. A., Khalif I.L., Belousova E.A., Shifrin O.S., Abdalganieva D.I. et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia on diagnosis and treatment of ulcerative colitis. *Coloproctology.* 2017;1(59):6–30 (In Russ.).]
12. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л., Белуsoва Е.А., Шифрин О.С., Абдулганиева Д.И. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. *Колопроктология.* 2017;2(60):7–30. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Khalif I.L., Belousova E.A., Shifrin O.S., Abdalganieva D.I. et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia on diagnosis and treatment of Crohn's disease. *Coloproctology.* 2017;2(60):7–30 (In Russ.).]
13. Lichtenstein G.R., Loftus E.V., Isaacs K.L., Regueire M.D., Gerson L.B., Sands B.E. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterology.* 2018;113:481–517. DOI: 10.1038/ajg.2018.27 Published online 27 March 2018.
14. Torres J., Bonovas S., Doherty G., Kucharzik T., Gisbert S., Raine T., et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2020;1(14):4–22. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz180
15. Dubois-Camacho K., Ottum P.A., Franco-Muñoz D., De la Fuente M., Torres-Riquelme A., Díaz-Jiménez D., et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel diseases: From clinical practice to molecular biology. *World J Gastroenterol.* 2017;23(36):6628–38. DOI: 10.3748/wjg.v23.i36.6628
16. Steinhart A.H., Ewe K., Griffiths A.M., Modigliani R., Thomsen O.O. Corticosteroids for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(4):CD000301. DOI: 10.1002/14651858.CD000301
17. Криштопенко С.В., Тухов М.С., Попова Е.Б. Доза — эффект. М.: Медицина; 2008. [Krishtopenko S.V., Tikhov M.S., Popova E.B. The dose effect. Moscow: Medicine Pub; 2008 (In Russ.).]
18. Schroeder K.W., Tremaine W.J., Ilstrup D.M. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med.* 1987;317(26):1625–9. DOI: 10.1056/NEJM198712243172603
19. Best W.R., Bechtel J.M., Singleton J.W., Kern Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology.* 1976;70(3):439–44. DOI: 10.1016/0016-5085(79)90384-6

20. *D'Haens G., Sandborn W.J., Feagan B.J., Geboes K., Hanauer S.B., Irvine E.J., et al.* A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007;132(2):763–86. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.12.038
21. *Хардле В.* Прикладная непараметрическая регрессия. Пер. с англ. М.: Мир; 1993 [*Hardle V.* Applied nonparametric regression (Translated from English). Moscow: Mir; 1993 (In Russ.)].
22. *Лакин Г.Ф.* Биометрия. М.: Высшая школа; 1990. [*Lakin G.F.* Biometry. Moscow: Higher School, 1990 (In Russ.)].
23. *Шаленкова М.А., Алексеева О.П., Криштопенко С.В., Семенова А.К.* Эффективность совместного применения триметазида и β-адреноблокатора для лечения стабильной стенокардии. *Клиническая фармакология и терапия*, 2005;3(14):38–40. [*Shalenkova M.A., Alekseeva O.P., Krishtopenko S.V., Semenova A.K.* Efficiency of combined trimetazidine and β-adrenoblocker therapy for stable angina pectoris. *Clinical Pharmacology Therapy*. 2005;3(14):38–40 (In Russ.)].
24. *Алексеева О.П., Михайлова З.Д., Криштопенко С.В.* Определение эффективных доз ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на фоне приема аспирина у больных острым инфарктом миокарда по результатам построения и анализа функций эффективности. *Нижегородский медицинский журнал*. 2004;2:8–11. [*Alekseeva O.P., Mikhailova Z.D., Krishtopenko S.V.* Effective dose determination of angiotensin-converting enzyme inhibitors with aspirin in patients with acute myocardial infarction by construction and analysis of efficacy functions. *Nizhny Novgorod Medical Journal*. 2004;2:8–11 (In Russ.)].
25. *Manz M., Vavricka S.R., Wanner R., et al.* Therapy of steroid-resistant inflammatory bowel disease. *Digestion*. 2012;86;Suppl.1:11–15. DOI: 10.1159/000341952
26. *Rosenberg W., Ireland A., Jewell D.P.* High-dose methylprednisolone in the treatment of active ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol*. 1990;12(1):40–1. DOI: 10.1097/00004836-199002000-00011
27. *Toruner M., Loftus E.V., Jr., Harmsen W.S., Zinsmeister A.R., Orenstein R., et al.* Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008;134(4):929–36. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.01.012
28. *Головенко О.В., Головенко А.О.* Современные принципы лечения воспалительных заболеваний кишечника глюкокортикоидами. Пособие для врачей. М.; 2015. [*Golovenko O.V., Golovenko A.O.* Current glucocorticoid therapy of inflammatory bowel diseases. A physician's manual. Moscow; 2015 (In Russ.)].
29. *De Iudicibus S., Franca R., Martellosi S., Ventura A., Decorti G.* Molecular mechanism of glucocorticoid resistance in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2011;17:1095–108. DOI: 10.3748/wjg.v17.i9.1095
30. *Chen H.L., Li L.R.* Glucocorticoid receptor gene polymorphisms and glucocorticoid resistance in inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2012;57:3065–75. DOI: 10.1007/s10620-012-2293-2

Сведения об авторах

Алексеева Ольга Поликарповна* — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет». Контактная информация: al_or@mail.ru; 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1475-6584>

Криштопенко Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, врач-гастроэнтеролог ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко». Контактная информация: kr_sv@mail.ru; 603093, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7038-3578>

Алексеева Анастасия Алексеевна — студентка 6-го курса ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет». Контактная информация: anastasyalekseeva1998@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5161-6436>

Informayion about the authors

Olga P. Alekseeva — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Hospital Therapy and General Practice named after V.G. Vogralik, Privolzhsky Research Medical University. Contact information: al_or@mail.ru; 603005, Nizhny Novgorod, Minina i Pozharskogo sq., 10/1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1475-6584>

Sergey V. Krishtopenko — Dr. Sci. (Med.), Gastroenterologist, Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko. Contact information: kr_sv@mail.ru; 603093, Nizhny Novgorod, Rodionova str., 190. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7038-3578>

Anastasia A. Alekseeva — Graduate Student (6th year), Privolzhsky Research Medical University. Contact information: anastasyalekseeva1998@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5161-6436>

Поступила: 18.06.2020 Поступила после доработки: 01.09.2020

Принята: 09.09.2020 Опубликована: 30.10.2020

Submitted: 18.06.2020 Revision received: 01.09.2020 Accepted: 09.09.2020 Published: 30.10.2020

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author