

GASTROENTEROLOGIE

CÂND TERAPIA DE MENȚINERE NU ESTE NECESARĂ PACIENȚILOR CU COLITĂ ULCEROASĂ?

*Svetlana Țurcan*¹, dr. med., conf. cercet.,
*Vlada-Tatiana Dumbrava*², dr. hab. med., prof.
univ., *Raisa Tănase*², *Silvia Bârca*²,
*Ina Romanciuc*¹, dr. med.

¹ Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

² IMSP Spitalul Clinic Republican

Colita ulceroasă (CU) reprezintă o maladie cronică inflamatorie a intestinului de etiologie neclarificată, caracterizată prin evoluție undulantă cu perioade alternante de pusee și remisiuni. Opțiunile terapeutice în CU includ tratamentul puseelor în scopul inducerii remisiunii și tratamentul antirecidivant, de menținere. Importanța terapiei de menținere este condiționată de faptul că acutizarea procesului inflamator din intestin, pe parcursul unui an după obținerea remisiunii clinice, survine la 38-82% din bolnavi în lipsa tratamentului antirecidivant [1, 2].

Administrarea aminosalicilatelor este considerată o metodă eficientă de menținere în CU [3, 4]. Conform metaanalizei recente Cochrane, consacrate administrării aminosalicilatelor pe cale perorală, pentru a preveni o acutizare a CU, este necesar de aplicat tratament antirecidivant la 6 bolnavi (number-needed-to treat 6) [1]. Combinarea căilor de administrare a preparatului (*per os* și *per rectum*) în studiile clinice a arătat o eficacitate mai înaltă, însă sub aspect practic acest avantaj se nivelează prin scăderea complianței pacienților la tratament (crește numărul de bolnavi ce nu respectă regimul terapeutic indicat) [3].

Concomitent, experiența clinică denotă perioade de remisiuni îndelungate, indiferent de administrarea medicamentelor, după instalarea remisiunii clinice la pacienții cu forme evolutive ușoare. Unii bolnavi, în pofida recomandărilor medicului, își elaborează strategii terapeutice proprii: administrează aminosalicilate în cure scurte în perioada activă a bolii, extinzându-le pe durate de 2-3 săptămâni – 3 luni. Această strategie poate fi eficientă la pacienții cu forme evolutive ușoare și moderate în caz de remisiune completă. Noi am presupus că tratamentul intermitent poate servi drept strategie alternativă la această categorie de bolnavi.

Material și metode. Studiul a fost realizat în

Clinica de gastroenterologie a IMSP Spitalul Clinic Republican, în perioada 2006-2010. În cercetare au fost incluși în ordine concomitentă și randomizați, pacienții la care s-a obținut remisiune clinică după tratamentul perioadei active a CU. Criteriile de includere au fost:

- vârsta mai mare de 18 ani;
- remisiune clinică stabilă mai mult de 4 săptămâni, menținută prin administrare de aminosalicilate;
- remisiune endoscopică (lipsa semnelor macroscopice de inflamație activă);
- extindere a leziunii în perioada ultimului puseu mai distal de unghiul lienal al colonului (rectită, rectosigmoidită cu sau fără implicarea colonului descendent);
- grad ușor sau moderat de activitate în timpul ultimei acutizări.

Criterii de excludere:

- forme extinse de CU (proximal de la unghiul lienal al colonului);
- pusee cu grad sever (inclusiv în anamnezic);
- obținerea remisiunii în urma corticoterapiei parenterale și/sau administrarea de durată a corticosteroizilor (mai mult de 3 luni);
- maladii cronice cu necesitatea administrării de durată a medicamentelor;
- afecțiuni grave ale tractului gastrointestinal, indiferent de administrarea medicamentelor (ciroza hepatică, sindrom de malabsorbție etc.).

Remisiunea stabilă clinică și endoscopică după perioada activă de grad ușor și moderat în caz de afectare distală a intestinului a fost diagnosticată la 68 pacienți. La 7 dintre acești bolnavi au fost prezente criteriile de excludere, iar 2 persoane au refuzat să fie incluși în cercetare. Restul pacienților (n=59) au fost randomizați consecutiv în raport 1:1. Astfel, 29 bolnavi au constituit grupul cu tratament de menținere permanent (TMP) și 30 – grupul cu tratament intermitent (TI). Pacienților din grupul TMP li s-a administrat zilnic câte 1,5-2,0 g mesalazină/sulfasalazină în toată perioada studiului sau până la următorul puseu. Pacienții din grupul TI au luat zilnic câte 1,5-2,0 g mesalazină/sulfasalazină pe parcurs a 3 luni, după care tratamentul era sistat. Bolnavilor acestui grup le-a fost recomandat ca în caz de apariție a primelor simptome sugestive pentru recrudința bolii să înceapă folosirea a câte 1,5-2,0 g/zi de mesalazină/sulfasalazină timp de 7-10 zile și, în caz de remisiune clinică, să mai prelungească cura încă 3 săptămâni.

În caz de imposibilitate de obținere a unei remisiuni clinice stabile, pacientul a fost considerat ca bolnav în perioada activă a bolii.

Doi dintre pacienții grupului TMP, aflați în remisiune stabilă după 3 luni de tratament, au refuzat utilizarea ulterioară a aminosalicilatelor și au fost transferați în grupul TI. Astfel, după 3 luni s-a conturat repartizarea definitivă a pacienților: 27 în grupul TMP și 32 în grupul TI. Caracteristicile demografice ale pacienților acestor două grupuri sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1

Caracteristicile demografice în grupurile studiate

Caracteristici	Terapia de menținere (n = 27)	Terapia intermitentă (n = 32)	P
Sexul, n (%)			
masculin	15 (55,6%)	18 (56,3%)	0,834 ¹
feminin	12 (44,4%)	14 (43,7%)	
Indexul masei corporale (kg/m ²)	23,7 ± 3,9	24,1 ± 4,2	0,708 ²
Vârsta medie (ani)	41,3 ± 15,6	41,7 ± 15,0	0,921 ²
Vârsta medie la debutul bolii (ani)	36,4 ± 15,3	36,5 ± 14,3	0,979 ²
Durata bolii (ani)	4,9 ± 5,8	5,2 ± 5,2	0,835 ²
Fumatul, n (%)			
nefumător	21 (77,8%)	26 (81,2%)	0,797 ¹
fost fumător	4 (14,8%)	3 (9,4%)	
fumător	2 (7,4%)	3 (9,4%)	

¹ = testul χ^2 ; ² = testul t Student

Grupurile de cercetare au fost comparabile după datele demografice (sexul, vârsta, vârsta de debut a bolii etc.) și după caracteristicile clinice (activitatea și extinderea CU, tratamentul etc.); pentru toate cazurile $p > 0,05$ (tabelul 2).

Dinamica bolii și starea pacienților au fost apreciate după 6 și 12 luni, după 2 ani de urmărire sau în caz de recrudescență a bolii. În caz de recidivă a puseului se apreciau indicatorii CU, pentru a fi comparate între cele două grupuri de studiu. Pacienții pierduți din urmărire au fost considerați ca bolnavi în stare de acutizare (abordare *intention to treat*).

Tabelul 2

Caracteristicile clinice în grupurile studiate

Caracteristici	Terapia de menținere (n = 27)	Terapia intermitentă (n = 32)	P
Localizarea afectării, n (%)			
proctită	2 (7,4%)	3 (9,4%)	0,562 ¹
proctosigmoidită	20 (74,1%)	27 (84,2%)	
colită pe stânga	5 (18,5%)	3 (9,4%)	
Severitatea bolii, n (%)			

ușoară	10 (37,0%)	13 (40,6%)	0,796 ³
moderată	17 (63,0%)	19 (59,4%)	
Tratamentul medicamentos, n (%)			
mesalazină/ sulfasalazină oral	6 (22,2%)	5 (15,6%)	0,798 ¹
mesalazină rectal	2 (7,4%)	3 (9,4%)	
mesalazină/ sulfasalazină oral și rectal	19 (70,4%)	24 (75,0%)	
Necesitatea corticosteroidelor	6 (22,2%)	5 (15,6%)	0,739 ³

¹ = testul χ^2 ; ² = testul t Student; ³ = testul exact Fisher

Analiza statistică a fost efectuată cu ajutorul pachetului-standard „SoftStat Statistica 6”. Compararea valorilor numerice s-a efectuat prin criteriul Student. Parametrii nonnumerici au fost comparați prin metode nonparametrice utilizând χ^2 sau criteriul Fisher. Diferențele se consideră statistic veridice la un $p \leq 0,05$.

Rezultatele obținute. 59 de bolnavi cu CU în stadiul de remisiune stabilă clinică și endoscopică cu o durată de mai mult de 4 luni, menținută prin administrarea de aminosalicilate în doza nictimirală de 1,5-2,0 g, au participat la prima etapă a cercetării (6 luni de urmărire). Repartizarea pacienților pe grupuri și subgrupuri pe parcursul cercetării este reflectată în figura 1.

La prima etapă nici un pacient nu a fost pierdut din urmărire. În grupul TMP remisია s-a menținut la 25 persoane (78,1%), iar recidiva puseului CU a survenit la 7 bolnavi (21,9%). Diferențe veridice între grupurile de comparație nu au fost obținute, $p=0,996$ (tabelul 3). Pusee de acutizare ușoară, care au dispărut după 4-5 săptămâni de tratament cu aminosalicilate, au fost prezente la 8 persoane pe parcursul primelor 6 luni și la 1 pacient recidiva puseului a dispărut fără administrare de medicamente.

După 12 luni dinamica bolii a putut fi apreciată la 21 bolnavi din grupul TMP și la 22 din grupul TI (au ieșit din studiu 1 pacient din grupul TMP și 2 din grupul TI). La acel moment remisiunea era prezentă la 14 bolnavi din grupul TMP (51,9% din numărul de pacienți incluși inițial în grup) și la 15 bolnavi din grupul TI (46,9% respectiv). Analiza comparativă a acestor indici nu arată diferențe statistic veridice, $p=0,905$. Pe parcursul perioadei analizate (ultimele 6 luni), acutizări de grad ușor, care au răspuns la cure scurte de aminosalicilate, au raportat încă 5 pacienți, dintre care 2 au suportat acutizare ușoară repetată pe parcursul a 12 luni.

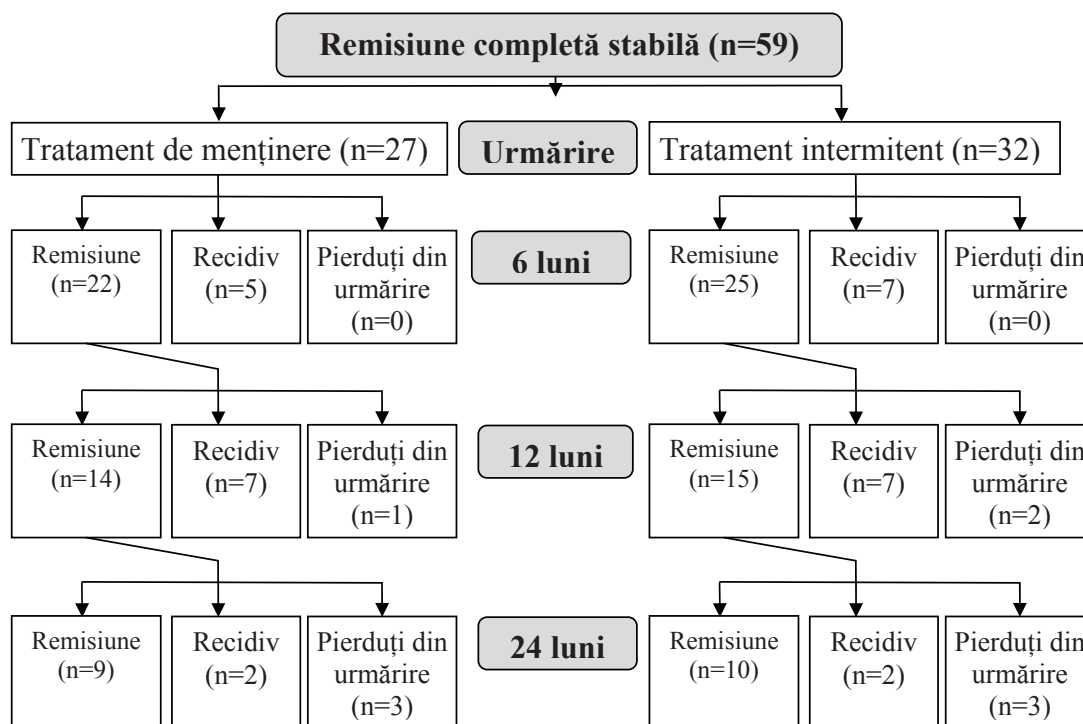


Figura 1. Repartizarea pacienților pe parcursul cercetării.

Tabelul 3

Frecvența remisiunilor în grupurile studiate

Termenul	Tratament de menținere (n = 27)	Tratament intermitent (n = 32)	P *
După 6 luni, n (%)			
remisiune persistentă	22 (81,5%)	25 (78,1%)	0,996
pierduți din urmărire	0	0	
După 12 luni, n (%)			
remisiune persistentă	14 (51,9%)	15 (46,9%)	0,905
pierduți din urmărire	1	2	
După 24 luni, n (%)			
remisiune persistentă	9 (33,3%)	10 (31,3%)	0,913
pierduți din urmărire	1+3	2+3	

* = testul χ^2

La evaluarea dinamicii după 24 de luni de supraveghere remisiunea clinică s-a menținut la 9 bolnavi din grupul TMP (33,3% de la numărul celor incluși inițial în grup) și la 10 pacienți (31,3%) din grupul TI (p=0,913). Pe parcursul acestei perioade în grupul TI au fost menționate încă 7 pusee cu grad ușor al acutizării, 2 au avut acutizare repetată pe parcursul anului, cu răspuns favorabil la cure scurte de amino-salicilate.

În această cercetare la pacienții ambelor grupuri a fost apreciat gradul de activitate și extinderea procesului în acutizarea bolii (tabelul 4).

Tabelul 4

Caracteristica acutizărilor ulterioare

Acutizări	Tratament de menținere (n = 14)	Tratament intermitent (n = 16)	P *
Extinderea leziunii, n (%)			
cu extindere continuă	5 (35,7%)	9 (56,3%)	0,299
fără extindere continuă	9 (64,3%)	7 (43,7%)	
Severitatea bolii, n (%)			
ușoară	8 (57,1%)	6 (37,5%)	0,464
moderată	6 (42,9%)	10 (62,5%)	
Complicații, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	

* = testul exact Fisher

În total recidiva puseelor a fost înregistrată la 14 bolnavi din grupul TMP (51,9% din numărul celor incluși inițial în grup) și la 16 (50,0%) din grupul TI (p=0,945). Pusee cu grad ușor al acutizării au fost prezente la 8 pacienți TMP (57,1% din numărul tuturor acutizărilor din grup) și la 6 bolnavi cu TI (37,5% respectiv). Pusee cu grad moderat s-au înregistrat la 6 persoane din grupul TMP (42,9%) și la 10 cu TI (62,5%). Cu toate că există tendința creșterii gradului de severitate a acutizărilor în grupul de pacienți cu TI, diferențele apreciate statistic nu sunt semnificative, p=0,464. O situație similară se observă și în privința extinderii leziunii în timpul puseului recidivant. În grupul TI s-a înregistrat un număr mai mare de pacienți (9; 56,3%) cu extinderea distală a zonei de inflamație, apreciată endoscopic, comparativ cu grupul

TMP (5; 35,7%), deşi diferenţele nu au semnificaţie statistică, $p=0,299$. În grupuri studiate nu au fost înregistrate cazuri de recidivă a puseelor cu grad sever şi complicaţii ale CU.

Discuţii. CU poate avea diverse variante evolutive. Există forme cu evoluţie uşoară, caracterizate prin acutizări rare şi lipsa de răspândire a zonei afectate, absenţa complicaţiilor pe parcursul perioadelor îndelungate de boală. Până în prezent nu au fost elaborate criterii stricte de prognostic al dinamicii bolii, însă a fost arătat că evoluţia bolii în primii doi ani este în corelaţie cu caracteristicile următorilor cinci ani [5]. Pentru altă patologie inflamatorie intestinală, boala Crohn, a fost demonstrată importanţa vindecării mucoasei tractului gastrointestinal pentru menţinerea remisiunii stabile [6]. În baza celor expuse anterior, noi am presupus că obţinerea remisiunii stabile clinice şi endoscopice la bolnavii cu forme uşoare şi extindere limitată de boală poate servi ca un predictor al evoluţiei benigne a CU. Pentru aceşti bolnavi tratamentul intermitent „la necesitate” cu aminosalicilate poate fi administrat ca alternativă a tratamentului permanent de menţinere. Rezultatele studiului confirmă această ipoteză. Cercetarea nu a evidenţiat avantaje ale terapiei de menţinere, comparativ cu metoda intermitentă, atât sub aspectul ponderii numerice a acutizărilor, cât şi din punct de vedere al severităţii bolii pe parcurs de 2 ani de supraveghere.

În literatura de specialitate relevantă nu am găsit lucrări consacrate studierii eficacităţii tratamentului de scurtă durată cu aminosalicilate. Însă datele obţinute de noi corespund rezultatelor publicate de Ardizzone S. et al., care nu au găsit avantaje ale terapiei de menţinere cu aminosalicilate faţă de administrarea placebo la bolnavii cu remisiuni stabile de CU cu extindere limitată [7].

Deşi evoluţia CU la nivelul cunoştinţelor actuale rămâne a fi un parametru dificil pentru prognozare, totuşi, în cazuri speciale de boală, atunci când se obţin remisiuni stabile, poate fi justificată din punct de vedere clinic şi economic aplicarea tratamentului intermitent. Sunt necesare cercetări ulterioare pentru elaborarea criteriilor clare şi a indicaţiilor de transferare a pacienţilor la tratament intermitent.

Concluzii. La pacienţii cu forme de CU uşoare şi moderate în cazurile de obţinere a remisiunii clinice şi endoscopice stabile nu au fost observate avantaje ale aplicării tratamentului permanent de menţinere faţă de terapia intermitentă. Tratamentul intermitent poate fi recomandat acestei categorii de bolnavi după obţinerea remisiunii clinice şi endoscopice stabile (mai mult de 4 luni).

Bibliografie selectivă

1. Sutherland L., Macdonald J.K. *Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis*. In: Cochrane Database Systematic Review, 2006, CD000544.
2. Wildt S., Nordgaard I., Hansen U. et al. *A randomized double-blind placebo-controlled trial with Lactobacillus acidophilus La-5 and Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 for maintenance of remission in ulcerative colitis*. In: J. Crohn's Colitis, 2011, 5(2), p. 115-128.
3. Travis S., Stange E., Lemann M. et al. *European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management*. In: J. Crohn's Colitis, 2008, p. 2(2): 24-62.
4. Higgins P.D.R. *New keys to maintenance treatment in ulcerative colitis*. In: Dig. Dis., 2010, 28(3), p. 483-489.
5. Langholz E., Munkholm P., Davidsen M., Binder V. *Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years*. In: Gastroenterology, 1994, 107, p. 3-11.
6. Dignass A., Van Assche G., Lindsay J.O. et al. *The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management*. In: J. Crohn's Colitis, 2010, 4(1), p. 28-62.
7. Ardizzone S., Petrillo M., Imbesi V. et al. *Is maintenance therapy always necessary for patients with ulcerative colitis in remission?* In: Aliment. Pharmacol. Ther., 1999, 13, p. 373 - 379.

Rezumat

Studiul a avut drept scop compararea eficacităţii tratamentului de menţinere şi tratamentului intermitent cu aminosalicilate la pacienţii cu forme de colită ulceroasă cu extindere limitată. Cercetarea a inclus 59 de pacienţi cu remisiune clinică şi endoscopică a bolii după suportarea puseului de severitate uşoară/moderată. 27 de bolnavi au administrat tratament de menţinere cu mesalazină şi 32 – tratament intermitent. Starea de remisiune s-a menţinut la 81,5% bolnavi din primul grup şi la 78,1% din grupul doi, la un interval de 6 luni de supraveghere; la 51,9% şi 46,9% respectiv – după 12 luni de urmărire şi la 33,3% şi 31,3% – după 24 de luni. Diferenţele dintre grupuri nu au valoare statistică. Severitatea şi extinderea leziunii în cursul puseelor ulterioare, de asemenea, nu s-au deosebit între grupurile de comparaţie. Avantaje ale tratamentului de menţinere permanent nu au fost obţinute. În aceste variante evolutive ale bolii, tratamentul de menţinere permanent, probabil, nu este necesar.

Summary

The aim of the study was to compare the effectiveness of long-term maintenance and intermittent therapy with aminosalicylates in patients with non-extensive ulcerative

colitis in remission. 59 patients who achieved clinical and endoscopic remission after mild-to-moderate relapse were included in the study. 27 patients received maintenance therapy with mesalazine 1,5-2 g/day and 32 patients – intermittent treatment. Remission persisted in 81,5% in the first group and in 78,1% in the second group at 6 months, in 51,9% and 46,9% respectively – at 12 months, in 33,3% and 31,3% – at 24 months. Differences were not statistically significant. The severity and extent of lesion in case of subsequent relapses were not statistically different in the groups. Continuous maintenance therapy showed no advantages over intermittent therapy in this category of patients. In such pattern of disease long-term maintenance therapy, probably, is not necessary.

Резюме

Целью исследования было сравнить эффективность длительной поддерживающей терапии и интермиттирующей терапии аminosалицилатами у пациентов с ограниченными формами язвенного колита в ремиссии. 59 пациентов в состоянии клинической и эндоскопической ремиссии после обострения заболевания легкой/умеренной степени тяжести были включены в исследование. 27 больных получали поддерживающую терапию месалазином и 32 – интермиттирующую терапию. Состояние ремиссии сохранялось у 81,5% больных в первой группе и у 78,1% – во второй после 6 месяцев наблюдения, у 51,9% и 46,9% соответственно – после 12 месяцев наблюдения и у 33,3% и 31,3% – после 24 месяцев. Различия статистически не значимы. Тяжесть и распространенность поражения при последующих обострениях также существенно не отличались в группах сравнения. Преимущества постоянной поддерживающей терапии не были выявлены у данной категории больных. При таком варианте течения заболевания длительная поддерживающая терапия, вероятно, не является обязательной.

VIZIUNI MODERNE ASUPRA PATOGENIEI ȘI FACTORILOR DE RISC ÎN BOLILE INFLAMATORII INTESTINALE

Svetlana Țurcan, dr. în medicină,
conf. cercetător

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
„Nicolae Testemițanu”

Întriducere. Bolile inflamatorii intestinale (BII), de care țin colita ulceroasă (CU) și boala Crohn (BC), reprezintă una dintre cele mai dificile și complexe

probleme ale gastroenterologiei actuale. Din punct de vedere epidemiologic BII sunt mai puțin răspândite, comparativ cu alte maladii gastrointestinale, însă impactul lor medico-social este major, determinat de evoluția severă, invalidizantă, de abordările și tacticile terapeutice imperfecte. În plus, pe parcursul ultimelor decenii există tendința de creștere semnificativă continuă a răspândirii BII în diferite regiuni ale globului, inclusiv în Europa de Est.

Ipoteze patogenetice actuale. Cu toate că interesul savanților față de studierea BII are un istoric prelungit și s-au efectuat multiple cercetări pentru a clarifica cele mai diverse aspecte ale bolii, totuși, până în prezent etiologia CU rămâne necunoscută, iar patogenia este incomplet elucidată. Inițial a fost minuțios studiată *ipoteza infecțioasă* a BII. În calitate de agenți etiologici potențiali, au fost analizate diverse specii de microorganisme: *Mycobacterium paratuberculosis*, *Listeria monocytogenes*, *Chlamydia trachomatis*, *Cytomegalovirus*, paramicovirusuri etc. În rezultatul cercetărilor nu a fost, însă demonstrat rolul etiologic pentru oricare dintre microorganisme studiate [1]. Ulterior a fost propusă *ipoteza imunologică* în patogenia BII, care presupune un răspuns imun eronat, orientat împotriva florei intestinale condiționat-patogene și/sau antigenilor alimentari. Cercetările efectuate asupra influenței alergenilor alimentari (lapte, ouă etc.) în BII nu a demonstrat interacțiuni veridice. Mai promițătoare au fost studiile asupra microflorei intestinale, rolul patogenetic al căreia este prezentat în continuare.

În paralel se elabora *ipoteza genetică* în BII, susținută de existența diferențelor epidemiologice etnice și rasiale, a „acumulărilor” familiale de boală, a concordanței înalte printre gemeni. Însă lipsa concordanței absolute (100%) printre gemenii monoziгоți în această patologie sugerează implicarea și a altor factori, decât cei genetici. Astfel, BII se caracterizează prin implicarea câtorva gene și sunt influențate de factorii mediului ambiant [38].

Mecanismele posibile de interacțiune între aceste două grupuri de factori au stat la baza ipotezei patogenetice actuale, definite ca *ipoteză bifactorială (genetică și de ambianță)* – „a two-hit” hypothesis) (figura 1). În esență, această ipoteză se rezumă la influența factorilor externi asupra persoanelor cu susceptibilitate genetică, în rezultatul interacțiunii dintre sistemul imun și flora intestinală în apariția BII [2, 3].

Rolul factorului genetic. Dovezi care confirmă, la modul general, participarea factorilor genetici în patogeniza BII au fost obținute prin metode de cercetare clinico-genealogice: prezentarea încă în anii '60 ai secolului XX a cazurilor de boală familială [4] și descrierea concordanței gemenilor mono- și dizigoți [5].