

# ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БУДЕСониДА ПРИ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОМ ЛЕЧЕНИИ ПОСТКОЛЭКТОМИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА ПОСЛЕ ИЛЕОСТОМИИ \*

**К.В. Эккер, А. Столлмах, Ю. Лоффлер,  
Р. Грейнвард, У. Ахенбах**

Müritz-Hospital, Варен, Германия

Marienhospital, Эссен, Германия

Medicomp GmbH, Планегг, Германия

Dr. Falk Pharma GmbH, Фрайбург, Германия

IMMEDIS GmbH, Кенигсвинтер, Германия

**Ключевые слова:** илеостомический выброс, болезнь Крона, будесонид, функция слизистой оболочки.

Диарея — типичный симптом воспалительных заболеваний кишечника. Обычно водный баланс нарушается воспалительным процессом в слизистой оболочке кишечника. Но некоторые пациенты страдают от высокого кишечного выброса жидкости даже при отсутствии воспаления, например, после лечения. Чаще всего это наблюдается у пациентов, страдающих болезнью Крона, после проведения илеостомии или при язвенном колите, после восстановительной проктоколэктомии [1, 2]. Механизм этого эффекта до сих пор не известен, хотя некоторые данные показывают, что повышенный кишечный выброс жидкости может быть вызван повреждением систем транспорта ионов, расположенных на слизистой оболочке, в особенности транспорта ионов натрия и хлорида [3—8].

Методы лечения постколэктомического синдрома у пациентов после илеостомии включают использование веществ, влияющих на перистальтику, таких, как лоперамид или аналоги соматостатина [9—11]. С другой стороны, хорошо известен регуляторный эффект стероидных гормонов, таких, как альдостерон и традиционные глюкокортикоиды, оказываемый на системы транспорта натрия [12]. Следовательно, не удивительно, что в некоторых исследованиях традиционные глюкокортикоиды проявили антидиарейную активность, не зависящую от их противовоспалительного действия [13, 14]. Удивительно то, что стероид будесонид, обладающий местным действием, по-видимому, также имеет сильный антидиарейный эффект. Антидиарейная эффективность будесонида была описана для пациентов, страдающих диареей, вызванной иринотеканом, и резистентных к действию лоперамида [15]. Кроме того, в контролируемом дважды слепом исследовании, проведенном нами, было показано, что будесонид значительно улуч-

шает абсорбцию воды при болезни Крона с постколэктомическим синдромом после колэктомии, если больные не принимали до этого будесонид и не воспален кишечник [16]. Цель исследования — установить, можно ли применять для продолжительного лечения таких пациентов будесонид.

## Пациенты и методы

### Планирование исследования

Исследование проводили в медицинском центре как открытое. Индивидуально определяли эффективность будесонида при продолжительной терапии, а именно: путем сравнения эффекта расстройства после отмены препарата (по 3 мг будесонида 3 раза в 1 сут) с эффектом после назначения повторного курса лечения. Будесонид принимали перорально в виде капсул с pH-модифицированным высвобождением. Исследование соответствовало принципам декларации, принятой в Хельсинки, и было одобрено Комитетом по этике Медицинской ассоциации Саарланда, Германия.

### Отбор пациентов

В исследование включены пациенты, страдающие болезнью Крона (возрастной диапазон — от 18 до 70 лет), с повышенным илеостомическим выбросом, которые принимали по 3 мг будесонида 3 раза в 1 сут на протяжении не менее 4 нед до исследования. В предшествующем дважды слепом плацебоконтролируемом исследовании илеостомический выброс считался высоким, если он превышал 1000 мл / 24 ч. На протяжении фазы, предшествующей лечению и составлявшей не менее 2 нед, не разрешали принимать другие противовоспалительные препараты, в частности, салицилаты (5-аминосалициловая кислота, месалазин, ольсалазин). Большинство пациентов участвовали в предшествующем двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, поэтому уже

\* *Diseases of the Colon & Rectum.* — 2005. — Vol. 48. — P. 237—242.

было установлено, что у них нет воспалительного процесса. Это заключение подтверждено результатами эндоскопических, гистологических исследований и лабораторными данными [16].

**Проведение исследования**

Лечение проводили в амбулаторных условиях с соблюдением привычной для пациентов диеты. В фазу 1 (1 нед, дни 1—7 ± 1) пациенты принимали по 3 мг будесонида в 1 сут (утром, днем и вечером), как и раньше. Это стандартная для лечения воспалительных заболеваний кишечника доза. В фазу 2 (4 нед, дни 8—35 ± 1) прием будесонида не проводился (фаза отмены), и в фазе 3 (1 нед, дни 36—42 ± 1) пациентам снова назначали будесонид (утром, днем, вечером). Ни в одной из фаз исследования пациенты не принимали других препаратов, таких, как салицилаты, азатиоприн, или влияющих на перистальтику кишечника (лоперамид).

Основным критерием эффективности считалась средняя величина кишечного выброса. Поэтому массу содержимого илеостомического пакета перед его опорожнением измеряли с помощью пружинных весов сами пациенты, записывая показатели в дневнике. Для оценки результатов фаз 1 и 3 исследования для каждого пациента определяли среднюю величину выброса в 1 сут и в 1 нед. Для оценки отличий результатов между фазами 1 и 3 и фазой отмены препарата (фаза 2) определяли среднюю величину выброса в 1 сут или в 1 нед на 1-й и 4-й неделях. Массу тела и лабораторные показатели контролировали в 1-е сутки (начало фазы 1), на 35-е (конец фазы 2) и 42-е (конец фазы 3).

**Статистическая оценка**

Оценка проводилась для группы «намерение — результат». Изменения величины илеостомического выброса анализировали с помощью двустороннего теста

Уилкоксона—Пратта. Статистическую оценку проводили с помощью программного обеспечения Testimate (версия 5.2, разработанная Институтом обработки данных и планирования эксперимента, Геттинг).

**Результаты**

**Характеристики пациентов**

В исследование были включены 23 пациента. Эффективность оценивали у 22 пациентов, поскольку один пациент прекратил участие в исследовании в первые дни фазы 1. Характеристики пациентов обобщены в таблице. Ни один из них не злоупотреблял табаком или алкоголем. Предварительное лечение по поводу высокого илеостомического выброса с использованием будесонида начали не ранее 18 мес после илеостомии (максимальный срок — через 134 мес). При средней продолжительности предварительного лечения, составлявшей 36,7 нед (стандартное отклонение (СО) равно 45,3), 12 пациентов принимали будесонид (по 3 мг 3 раза в 1 сут), по меньшей мере, в течение 4—10 нед; 11 — по меньшей мере, 20 нед до начала исследования (максимальный срок — 155 нед). Масса тела пациентов после завершения фаз 2 и 3 оставалась стабильной.

**Илеостомический выброс**

Илеостомический выброс после отмены будесонида увеличился на 295 г в 1 сут (СО = 313 г; медиана = 188 г): от 1195,0 (СО = 606,9 г; медиана = 1014,0 г) до 1490,0 г (СО = 656,4 г; медиана = 1221,5 г). Статистически изменение медианы значительно отличалось от нуля (P < 0,0001; 95%; доверительный интервал = 156—434 г). Наблюдались высокие внутрииндивидуальные отличия для значений илеостомического выброса (от минимального значения, равного 525 г, до максимального, равного 3089 г в 1 сут, определенных для фазы предварительного лечения),

Таблица. **Характеристики пациентов в начале исследования**

Соотношение количества мужчин/женщин	7/16	(30/70)
Возраст, годы	40,6	СО 6,1
Рост, см	167,7	СО 11,7
Масса тела, кг	66,4	СО 17,3
Продолжительность заболевания (от установления диагноза), годы	16,6	СО 4,9
Продолжительность лечения будесонидом, нед	36,7	СО 45,3
Величина илеальной резекции, см	36,3	СО 30,2
Общее состояние в начале исследования:		
преимущественно хорошее;	20	(87)
ухудшение	3	(13)

Примечание. В скобках данные представлены в процентах.

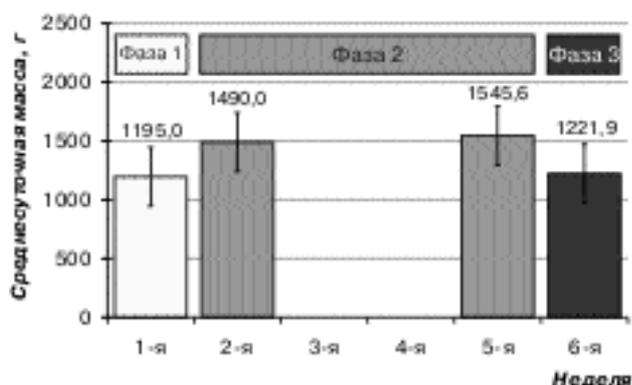


Рис. 1. Величина илеостомического выброса в 1 сут (среднее значение  $\pm$  95% доверительный интервал)

Фаза 1: лечение будесонидом (неделя 1).  
Фаза 2: лечение отсутствует (недели 2–5).  
Фаза 3: повторный курс лечения будесонидом (неделя 6)

что объясняло высокие значения стандартного отклонения. После курса повторного лечения с использованием будесонида (фаза 3) величина выброса уменьшилась на 323,7 г (СО = 322,2 г; медиана = 259,5 г) по сравнению с неделей 4 фазы 2 ( $P < 0,0001$ ; 95%; доверительный интервал от  $-466,8$  до  $-180,7$  г; медиана = 3,5 г). Изменение величины илеостомического выброса между фазой 1 и фазой 3 (26,9 г; СО = 219,4 г) незначительно отличалось от нуля ( $P = 0,77$ ; рис. 1 и 2). Общее состояние пациентов в начале исследования не влияло на результаты.

После отмены будесонида у 18 из 22 пациентов илеостомический выброс увеличился, снизившись после повторного курса лечения этим препаратом. У 2 пациентов выброс увеличился, но не уменьшился и после повторного курса лечения, а у 2 пациентов он уменьшился после повторного курса лечения будесонидом без его увеличения при отмене препарата. Во время фазы 2 у 14 пациентов выброс продолжал увеличиваться, начиная с 1-й по 4-ю неделю фазы отмены препарата.

#### Воспалительная активность

До начала лечения будесонидом постколэктомического синдрома у всех пациентов была исключена воспалительная активность заболевания кишечника путем проведения эндоскопических исследований и биопсии в начале и в конце фазы дважды слепого плацебоконтролируемого исследования [16]. Описываемое открытое исследование продолжительного действия будесонида на кишечный выброс является продолжением этого двойного слепого краткосрочного исследования. В описываемом исследовании у 8 из 22 пациентов было установлено клинически значимое повышение лабораторного показателя — скорости оседания эритроцитов (СОЭ), а у 5 пациентов — содержания С-реактивного белка (СРБ). Для трех пациентов эти наблюдения можно было объяснить сопутствующим заболеванием (анкилозирующий спондилоартрит) и рецидивом перианальной

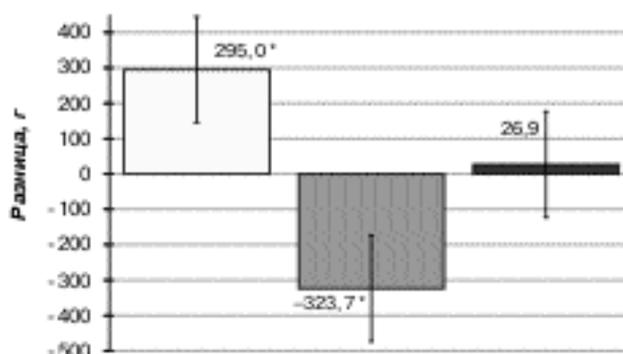


Рис. 2. Отличия для средней величины илеостомического выброса ( $\pm$  95% доверительный интервал) в 1 сут между фазами исследования

А. Разница между неделей 1 фазы 2 и фазой 1.  
Б. Разница между фазой 3 — неделей 4 фазы 2.  
В. Разница между фазой 3 — фазой 2.

\* Значительное изменение ( $P < 0,0001$ ) по сравнению с нулем

фистулы во время проведения исследования. Ни у одного из пациентов, кроме установленных в фазу 1 исследования (при приеме будесонида), не наблюдалось увеличения значения СОЭ в течение фазы 2 после отмены будесонида.

#### Побочные эффекты

Развития тяжелых побочных эффектов не наблюдалось. Некоторые побочные эффекты отмечались у 7 пациентов: рецидив перианальных фистул; зуд; покраснение кожи лица, спины и рук; лихорадка; брюшные спазмы; гриппоподобные симптомы. В 2 случаях побочные эффекты (экзантема), возможно, были связаны с приемом исследуемого препарата, хотя у одного из этих пациентов перед началом исследования был установлен повышенный уровень билирубина. Один случай исключения из фазы 1 исследования был обусловлен побочными эффектами (зуд и покраснение кожи лица, спины и рук, которые развились после приема препарата в первый день исследования), хотя этому предшествовало лечение на протяжении 68 нед, которое проводили до исследования.

#### Обсуждение

Как было показано ранее, будесонид обладает антидиарейным эффектом при болезни Крона с постколэктомическим синдромом после илеостомии, не зависящим от его противовоспалительного действия [16]. Для лечения других заболеваний, сопровождающихся хронической водной диареей, например, коллагенового колита или лимфоцитарного колита, также успешно применяли будесонид [17–19]. Эффективность будесонида после отсутствия эффекта 5-АСК также свидетельствовала о его возможном воздействии на абсорбцию воды при таких показателях [20]. Кроме того, тот факт, что будесонид оказался эффективным при лечении 3 пациентов, не поддающихся лечению преднизолоном, показывает различия в антидиарейном действии кортикостерои-

дов [21]. Тогда как преднизон обладает системным противовоспалительным влиянием, будесонид действует только местно, поскольку после абсорбции он быстро метаболизирует по первому пути. Это может служить причиной различия в действии этих препаратов на транспортные системы слизистой оболочки кишечника. У крыс после резекции тонкой кишки будесонид повышал кишечное поглощение сахара, тогда как преднизон при пероральном введении не влиял на поглощение глюкозы или фруктозы [7]. Другим важным отличием глюкокортикоидов является их переносимость во время длительного лечения. Благодаря преимущественно местному действию традиционные побочные эффекты, вызываемые кортикоидами, при долгосрочном лечении будесонидом при болезни Крона были подобными побочным эффектам, вызываемым плацебо [23].

Антидиарейный эффект будесонида, наблюдаемый у пациентов, страдающих болезнью Крона с постколэктомическим синдромом, был показан в дважды слепом, плацебоконтролируемом исследовании [16]. На основании этих данных была проанализирована эффективность будесонида при продолжительном лечении. Тот факт, что 87% пациентов описывают свое состояние при предварительном лечении будесонидом как преимущественно хорошее, можно интерпретировать как результат успешного снижения илеостомического выброса при использовании будесонида.

#### **Илеостомический выброс**

Величина среднего илеостомического выброса в начале исследования (1195 г; СО = 606,9 г в 1 сут) лечения будесонидом (по 3 мг 3 раза в 1 сут) находилась в переносимых пределах. Препарат принимала половина пациентов в течение не менее 4 нед, вторая — не менее 20 нед. Увеличение илеостомического выброса после отмены препарата и его снижение после повторного курса лечения свидетельствует о воздействии будесонида на ресорбционную водную емкость кишечника. Данный эффект нельзя объяснить только исходя из противовоспалительного действия будесонида, поскольку в начале лечения постколэктомического синдрома воспалительная активность заболевания кишечника была исключена с помощью эндоскопических и гистологических исследований [16]. Кроме того, увеличение и снижение жидкого выброса наблюдалось почти непосредственно после отмены и возобновления приема препарата соответственно. Такой

быстро проявляемый эффект можно объяснить влиянием глюкокортикоидов на транспортные функции эпителия [12, 24]. Повышенные показатели СОЭ и СРБ, наблюдаемые у 8 из 22 пациентов во время продолжительного лечения, не являются необычными при болезни Крона даже для состояния клинической ремиссии. Кроме того, их можно объяснить сопутствующими заболеваниями, поскольку это повышение наблюдалось до начала лечения будесонидом, а не проявлялось с началом его приема.

#### **Продолжительное лечение**

До настоящего времени была доказана эффективность воздействия на эпителиальные транспортные функции и повышенный илеостомический выброс только для краткосрочного курса лечения с использованием глюкокортикоидов [16, 24]. После того, как эффективность будесонида при краткосрочном использовании была доказана в дважды слепом плацебоконтролируемом исследовании [16], проведение открытого исследования позволяет сделать заключение о его эффективности при проведении продолжительной терапии. Даже при лечении приблизительно в течение полугода отмена будесонида приводила к повышению кишечного выброса. Это свидетельствует о том, что воздействие будесонида на функцию адсорбции воды слизистой оболочкой кишечника сохраняется несколько месяцев. Хорошая переносимость будесонида, обусловленная местным механизмом действия, служит обоснованием для его использования при постколэктомическом синдроме после колэктомии так долго, как это требуется. Клиническое исследование с большим количеством пациентов должно подтвердить антидиарейный эффект будесонида, отличный от его противовоспалительного эффекта, при постколэктомическом синдроме.

#### **Выводы**

Результаты исследования подтверждают эффективность использования будесонида для длительного (4—155 нед) лечения при болезни Крона с постколэктомическим синдромом. Благодаря хорошей переносимости препарат можно назначать для поддержания антидиарейного эффекта в течение длительного времени. Кроме того, учитывая строгую корреляцию эффекта с приемом препарата, лечение можно повторять так часто, как это необходимо. Данные результаты необходимо проверить на большем количестве пациентов.

**Информация предоставлена  
представительством компании  
«Dr. Falk Pharma GmbH» в Украине**

#### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. *Nightingale J.M.* Management of patients with a short bowel // *Nutrition*.— 1999.— 15.— P. 633—637.
2. *Huber F.X., Hinz U., Haack D. et al.* High pouch output syndrome. Role of mineralocorticoid diagnosis after restorative proctocolectomy // *Chirurg*.— 2001.— 72.— P. 1446—1452.

3. *Hawker P.C., McKay J.S., Turnberg L.A.* Electrolyte transport across colonic mucosa from patients with Inflammatory Bowel Disease // *Gastroenterology*.— 1980.— 79.— P. 508—511.
4. *Arrambide K.A., Santa Ana C.A., Schiller L.R. et al.* Loss of absorptive capacity for sodium chloride as a cause for diarrhea following partial ileal and right colon resection // *Dig. Dis. Sci.*.— 1989.— 34.— P. 193—210.

5. Coon S., Sundaram U. Mechanism of glucocorticoid mediated reversal of Na:Cl absorption inhibition during chronic ileitis (meeting abstract) // *Gastroenterology*.— 1999.— 116.— P. A935.
6. Hua M., Wisel S., Sundaram U., Sundaram U. Glucocorticoid mediated reversal of Na: aminoacid co-transport inhibition during chronic ileitis (meeting abstract) // *Gastroenterology*.— 1999.— 116.— P. A935.
7. Thiesen A., Wild G., Tappenden K.A. et al. The locally acting glucocorticoid budesonide enhances intestinal sugar uptake following intestinal resection in rats // *Gut*.— 2000.— 47.— P. A194.
8. Thiesen A., Drozdowski L.A., Keelan et al. The stimulating effect of locally and systemically acting glucocorticosteroids on intestinal fructose transport in rats is increased by feeding a saturated fatty acid diet // *Gastroenterology*.— 2001.— 120.— P. A680-1.
9. Tytgat G.N., Huibregtse K., Meuwissen S.G. Loperamide in chronic diarrhea and after ileostomy: a placebo-controlled double-blind cross-over study // *Arch. Chir. Neerl.*— 1976.— 28.— P. 13—20.
10. Ladefoged K., Christensen K.C., Hegnhøj J., Jamum S. Effect of a long acting somatostatin analogue SMS 201-995 on jejunostomy effluents in patient with severe short bowel syndrome. *Gut* 1998.— 30.— P. 943—949.
11. Neef B., Horing E., von Gaisberg U. Successful treatment of a life-threatening ileostomy diarrhea with the somatostatin analog octreotide // *Dtsch Med Wochenschr.*— 1994.— 119.— P. 869—874.
12. Bonvalet J.P. Regulation of sodium transport by steroid hormones // *Kidney Int.*— 1998.— 53.— P. 49—56.
13. Sandle G.I., Hayslett J.P., Binder H.J. Effect of glucocorticoids on rectal transport in normal subjects and patients with ulcerative colitis // *Gut*.— 1986.— 27.— P. 309—316.
14. Scheurlen C., Allgayer H., Hardt M., Kruis W. Effect of short-term topical corticosteroid treatment on mucosal enzyme systems in patients with distal Inflammatory Bowel Disease // *Hepatogastroenterology*.— 1998.— 45.— P. 1539—1545.
15. Lenfers B.H., Loffler N.M., Droge C., Hausamen T.U. Substantial activity of budesonide in patients with irinotecan (CPT-11) and 5-fluorouracil induced diarrhea and failure of loperamide treatment // *Ann. Oncol.*— 1999.— 10.— P. 1251—1253.
16. Ecker K.W., Stallmach A., Seitz G. et al. budesonide significantly improves water absorption in patients with ileostomy for Crohn disease // *Scand. J. Gastroenterol.*— 2003.— 38.— P. 288—293.
17. Tromm A., Griga T., Mollmann H.W. et al. Budesonide for treatment of collagenous colitis: first results of a pilot trial // *Am. J. Gastroenterol.*— 1999.— 94.— P. 1871—1875.
18. Miehlke S., Heymer P., Bethke B. et al. Budesonide treatment for collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial // *Gastroenterology*.— 2002.— 123.— P. 978—984.
19. Bonderup O.K., Hansen J.B., Birket-Smith L. et al. Budesonide treatment for collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with morphometric analysis // *Gut*.— 2003.— 52.— P. 248—251.
20. Van Gossum A., Schmit A., Peny M.O. Oral budesonide for lymphocytic colitis // *Am. J. Gastroenterol.*— 1998.— 93.— P. 270.
21. Lanyi B., Dries V., Dienes H.P., Kruis W. Therapy of prednisone-refractory collagenous colitis with budesonide // *Int. J. Colorectal. Dis.*— 1999.— 14.— P. 58—61.
22. Mollmann H.W., Barth J., Hochhaus G. et al. In: Mollmann H.W., May B., eds. *Glucocorticoid therapy in chronic Inflammatory Bowel Disease: from basic principles to rational therapy*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1996.— P. 42—60.
23. Papi C., Luchetti R., Gili L. et al. Budesonide in the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2000.— 14.— P. 1419—1428.
24. Scheurlen C., Allgayer H., Kruis W. et al. Specific increase of colonic Na<sup>+</sup> pump activities after short-term treatment with topical steroids in Inflammatory Bowel Disease (IBD). In: Scholmerich J., Goebell H., Kruis W. et al., eds. *Inflammatory Bowel Diseases: pathophysiology as basis for treatment*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1993.— P. 546.
25. Amott I.D., Drummond H.E., Ghosh S. Frequency of continuing mucosal inflammation in clinically inactive Crohn's disease // *Scott. Med. J.*— 2001.— 46.— P. 136—139.

## ВИКОРИСТАННЯ БУДЕСОНІДУ ПРИ ТРИВАЛОМУ ЛІКУВАННІ ПОСТКОЛЕКТОМІЧНОГО СИНДРОМУ ПРИ ХВОРОБІ КРОНА ПІСЛЯ ІЛЕОСТОМІЇ

**К.В. Еккер, А. Столлмах, Ю. Лоффлер, Р. Грейнвард, У. Ахенбах**

Мета дослідження. У попередньому контрольованому дослідженні було показано, що будесонід у разі перорального прийому підвищує абсорбційну здатність слизової оболонки кишечника після ілеостомії, зумовленої хворобою Крона. Метою даного відкритого нерандомізованого дослідження був аналіз цього функціонального ефекту стероїду, не пов'язаного з його протизапальною активністю, при тривалому курсі лікування, шляхом порівняння дії препарату під час прийому, при скасуванні і повторному курсі лікування.

Метод дослідження. Фаза 1. Для лікування постколектомічного синдрому високого кишкового викиду 23 пацієнти в неактивну фазу захворювання перорально приймали будесонід (по 3 мг 3 рази/добу) протягом не менше 4 тиж (36,7 тиж; стандартне відхилення — 45,3 тиж). Фаза 2. Прийом препарату припинили на 4-му тижні. Фаза 3. Препарат приймався, як у фазі 1. У кожній фазі дослідження за допомогою пружинних ваг визначали масу вмісту ілеостомічного пакета перед його спорожнюванням. Результат записували в щоденник. Розраховували середні значення викиду в 1-шу добу і 1-й тиждень. Отриману різницю оцінювали за допомогою тесту Уїлкоксона—Пратта.

Результати. Порівняно з останнім тижнем фази 1 на 1-му тижні фази 2 було встановлено достовірне збільшення ( $P < 0,0001$ ) кишкового викиду після скасування будесоніду на 295 г (стандартне відхилення — 313 г). На відміну від цього, при порівнянні результатів останнього тижня фази 2 з фазою 3 було відзначено достовірне ( $P < 0,0001$ ) зниження величини кишкового викиду на 323,7 г (стандартне відхилення — 322,2 г), що досягав такого ж рівня, як і у фазу 1.

Висновки. Дія будесоніду на слизову оболонку кишечника, не пов'язана з його протизапальним ефектом, строго корелює з прийомом препарату. Стан може підтримуватися протягом тривалого періоду. Отримані дані мають бути підтверджені дослідженнями з більшою кількістю пацієнтів.

**LONG-TERM TREATMENT OF HIGH INTESTINAL OUTPUT SYNDROME  
WITH BUDESONIDE IN PATIENTS WITH CROHN'S DISEASE AND ILEOSTOMY****K.W. Ecker, A. Stallmach, J. Loffler, R. Greinwald, U. Achenbach**

Purpose: In a previous, controlled study, it was shown that orally administered budesonide increases the absorptive capacity of the intestinal mucosa in patients with ileostomies caused by Crohn's disease. This open, nonrandomized study was designed to analyze this functional, not inflammation-dependent steroid-effect in the long-term course comparing exposure, withdrawal, and reexposure.

Methods: Phase 1: 23 patients without inflammatory activity of the disease received oral budesonide (3 mg t.i.d.) for at least four weeks (36.7 weeks; standard deviation, 45.3 weeks) because of high intestinal output syndrome. Phase 2: Medication was stopped for four weeks. Phase 3: Medication as in Phase 1. In each phase the weight of the ileos-tomy bags was measured with a spring balance before emptying and documented in a diary. Mean values per day and per week were calculated and the differences statistically evaluated by the Wilcoxon(-Pratt)-test.

Results: Comparing the last week of Phase 1 to first week of Phase 2, a significant ( $P < 0.0001$ ) increase of the intestinal output (295 g; standard deviation, 313 g) was observed after omitting budesonide. In contrast, comparing the last week of Phase 2 to Phase 3, a significant ( $P < 0.0001$ ) decrease of the intestinal output by 323.7 g (standard deviation, 322.2 g) was noticed reaching the same level as in Phase 1.

Conclusions: These data show that the functional, inflammation-independent effect of budesonide on the intestinal mucosa is strongly correlated to the administration of the drug and may be maintained long-term. These results should be confirmed by a larger number of patients.