

Оптимизация подходов к терапии язвенного колита легкой и средней степени тяжести

С. С. Белоус*

О. В. Князев**, 1, доктор медицинских наук

* ФГБУ НМИЦ колопроктологии им. А. Н. Рыжих Минздрава России, Москва, Россия

** ГБУЗ Московский КНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия

Резюме. Язвенный колит — аутоиммунное заболевание толстой кишки, проявляющееся развитием неспецифического воспаления его слизистой оболочки с обязательным поражением прямой кишки. Наиболее часто в клинической практике встречается левосторонний язвенный колит, легкая или среднетяжелая атака. Оптимальным способом лечения таких пациентов являются месалазины, однако применение препарата с рН-зависимой оболочкой может быть ограничено в связи с большим разнообразием значений рН у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Препаратами выбора в таких ситуациях являются покрытые этилцеллюлозой микрогранулы месалазина с пролонгированным высвобождением, позволяющие достигнуть максимального терапевтического эффекта. Для улучшения результатов терапии месалазинами необходимо комбинированное применение местного и системного препарата. При неэффективности данного подхода в качестве альтернативы системным глюкокортикостероидам можно рассмотреть вопрос о назначении будесонида ММХ с новой мультиматриксной системой высвобождения месалазина (multimatrix system, ММХ).

Ключевые слова: месалазин, схема лечения, терапия, язвенный колит, проктит, левостороннее поражение, будесонид, суппозитории, система доставки, ММХ.

Для цитирования: Белоус С. С., Князев О. В. Оптимизация подходов к терапии язвенного колита легкой и средней степени тяжести // Лечащий Врач. 2021; 8 (24): 11-16. DOI: 10.51793/OS.2021.24.8.002

Optimization of approaches to the treatment of mild to moderate ulcerative colitis

S. S. Belous*, O. V. Knyazev**, 1

* Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology of the Ministry of Health of the Russia, Moscow, Russia

** Moscow Clinical Scientific Center n.a. A. S. Loginov, Moscow, Russia

Abstract. Ulcerative colitis is an autoimmune disease of the colon, manifested by the development of non-specific inflammation of its mucous membrane with a mandatory lesion of the rectum. The most common in clinical practice is left-sided ulcerative colitis, a mild or moderate attack. The optimal treatment for such patients is mesalazine, but the use of the drug with a pH-dependent shell may be limited due to the large variety of pH values in patients with inflammatory bowel diseases. The drugs of choice in such situations are ethylcellulose-coated mesalazine microgranules with prolonged release, which allow to achieve the maximum therapeutic effect. To improve the results of mesalazine therapy, the combined use of a local and systemic drug is necessary. If this approach is ineffective, the use of budesonide MMH may be considered as an alternative to systemic glucocorticosteroids.

Keywords: mesalazine, treatment scheme, therapy, ulcerative colitis, proctitis, left-side colitis, budesonide, suppositories, delivery system, MMH.

For citation: Belous S. S., Knyazev O. V. Optimization of approaches to the treatment of mild to moderate ulcerative colitis // Lechaschy Vrach. 2021; 8 (24): 11-16. DOI: 10.51793/OS.2021.24.8.002

Язвенный колит (ЯК) — это хроническое аутоиммунное заболевание толстой кишки, характеризующееся обострениями, которые чередуются с периодами ремиссии [1]. В воспалительный процесс всегда вовлечена прямая кишка при различной протяженности воспаления в проксимальном направлении, при этом процесс всегда ограничен толстой кишкой. Заболевание характеризуется учащением и разжижением стула, появлением в нем примеси крови, болями в животе, оно ухудшает качество жизни и повышает риск развития колоректального рака [2-5].

¹ Контактная информация: o.knyazev@mknc.ru

Терапия, назначаемая при обострении ЯК, в большой степени зависит от протяженности воспалительного процесса и тяжести атаки (легкой, среднетяжелой или тяжелой) [6]. Согласно Монреальской классификации воспалительный процесс может локализоваться только в прямой кишке (проктит), дистальнее и проксимальнее левого изгиба ободочной кишки — левосторонний и тотальный язвенный колит соответственно [7, 8]. В качестве отдельной формы иногда выделяют тотальный язвенный колит с ретроградным илеитом и сегментарную форму воспаления при тотальном поражении толстой кишки.

Согласно критериям Truelove—Witts, атака может подразделяться на легкую, среднетяжелую и тяжелую. Степень

тяжести атаки оценивается исходя из частоты дефекаций с примесью крови, температуры, частоты сердечных сокращений, в анализах крови оценивается уровень гемоглобина и скорость оседания эритроцитов [9]. Более чем в 40% случаев встречается левосторонний ЯК с легкой или среднетяжелой атакой [10]; в качестве первой линии терапии у таких пациентов применяются препараты месалазинового ряда, в дальнейшем при их непереносимости или отсутствии эффекта используют глюкокортикостероиды (ГКС) [11]. Несмотря на их эффективность для индукции ремиссии, ГКС необходимо назначать ограниченно в связи с побочными эффектами [12], поскольку основной задачей терапии в настоящее время является не только улучшение самочувствия, но и достижение эндоскопической и гистологической ремиссии [13]. Таким образом, для клиницистов становится актуальным вопрос об оптимизации терапии в ситуациях, в которых необходимо усиление проводимого лечения с увеличением дозы препарата или переход к назначению ГКС [14]. Таким образом, вопросы подбора лекарственной терапии при легкой и среднетяжелой атаке ЯК остаются актуальными.

Согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ЯК [15], терапия легкой и среднетяжелой атаки язвенного колита, в зависимости от протяженности воспалительного процесса, начинается с назначения местных форм месалазинов или с сочетания их с месалазинами для системного применения. При проктитах применяются суппозитории с месалазином или ректальная форма с ним же в дозировке 1–2 г в сутки. При достижении клинического и эндоскопического эффекта через 6–8 недель после начала терапии рекомендуется поддерживающая терапия месалазином 1–2 г 3 раза в неделю (так называемая терапия выходного дня) в течение длительного времени [16].

При легкой и среднетяжелой атаке левостороннего и тотального ЯК рекомендовано назначение месалазина внутрь (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) 2,4–3 г в сутки (или сульфасалазин 3 г в сутки). Для достижения наибольшего эффекта показана комбинация месалазина для приема внутрь с местными формами препарата в дозе 2–4 г в сутки (в зависимости от протяженности процесса и эндоскопической активности воспаления) [17–21].

Механизм терапевтического действия месалазинов

Таким образом, месалазин является наиболее часто используемым классом препаратов у пациентов с ЯК. Однако механизм его терапевтического действия остается до конца не ясным. Многочисленные исследования *in vitro* выявили модулирующее действие месалазина на липидные медиаторы, цитокины и реактивные соединения кислорода, участвующие в процессе формирования неспецифического воспаления и провоцирующие повреждение тканей, характерное для ЯК и болезни Крона. Исследования *in vitro* доказали ингибирующее действие месалазина на синтез и высвобождение лейкотриена (LT) В₄, что подтверждалось при исследовании биоптатов толстой кишки как у здоровых волонтеров, принимавших участие в клиническом исследовании, так и у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Высокие концентрации месалазина уменьшают продукцию простагландина (PG) E₂ у пациентов с ЯК. В исследованиях *in vitro* месалазин уменьшал выработку 5-гидроксиэйкозатетраеновой кислоты (HETE) и фактора активации тромбоцитов. Оказывая ингибирующее влияние на выработку интерферона-γ (ИФН-γ), месалазин снижает проницаемость клеток и экспрессию HLA-DR (человеческого лейкоцитарного антигена – Human

Leucocyte Antigen) из главного комплекса гистосовместимости в эпителиальных клетках кишки. Можно предположить, что месалазин компенсирует антипролиферативное действие фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) и ингибирует ФНО-α-опосредованные реакции в интестинальных клетках кишечника. Месалазин способствует снижению выработки провоспалительных интерлейкинов (ИЛ) 1/β и ИЛ-2. Также месалазин уменьшает выработку реактивных соединений кислорода, что защищает от повреждения ткани слизистой оболочки толстой кишки [65].

Месалазин в основном метаболизируется путем ацетилирования в стенке кишечника и печени, образуя ацетилмесалазин. После перорального приема до 53% принятой дозы выводится с мочой в виде месалазина и ацетилмесалазина. Выведение с фекалиями составляет от 40% введенной дозы (от 14% до 19% в виде неизмененного месалазина, хотя точные уровни ацетилированного и неацетилированного месалазина в различных сегментах толстой кишки неизвестны).

Месалазины пролонгированного действия

В настоящее время на рынке имеется достаточно обширный перечень месалазинов с различными формулами оболочки [22, 23]. У различных месалазинов высвобождается разное количество действующей субстанции в тонкой и толстой кишке, и в этой связи эффективность терапии не может быть одинаковой.

При использовании месалазинов с рН-зависимой системой доставки эффективность терапии будет определяться временем контакта препарата с кишечным содержимым, значениями рН в просвете кишки и толщиной оболочки таблетки. При этом у подавляющего большинства больных с тотальным колитом рН в правых отделах ободочной кишки заметно снижается [24]. Приблизительно у 24% больных ЯК рН в просвете тонкой кишки не достигает 7,0 в течение пол часа, в связи с чем таблетки в неизмененном виде выходят со стулом. Это связано с тем, что азосоединения (вещества, содержащие в молекуле азогруппу –N=N–, связанную с двумя углеводородными радикалами), присутствующие в составе их оболочки, очень чувствительны к скорости продвижения содержимого по толстой кишке и составу бактериальной флоры. В условиях ускоренного транзита они будут малоэффективны. Это расширяет возможности для применения месалазинов с пролонгированным высвобождением [25].

Поскольку считается, что месалазин действует местно, доставка достаточного количества активного лекарственного средства к пораженному участку является важным фактором, определяющим терапевтическую эффективность, в то время как его профиль системной абсорбции может влиять на переносимость. Месалазин быстро всасывается из тонкой кишки; следовательно, высокие концентрации препарата не достигают толстой кишки [26]. Для обеспечения доставки в пораженную слизистую оболочку был разработан препарат Пентаса – покрытые этилцеллюлозой микрогранулы месалазина с пролонгированным высвобождением (диаметром от 0,7 до 1 мм). Этот пероральный препарат месалазина с этилцеллюлозной оболочкой и пролонгированным высвобождением доступен в трех лекарственных формах (таблетки, капсулы и микрогранулы-саше). Большинство исследований проводилось с таблетками, хотя в отдельных работах изучалась местная биодоступность месалазина из капсул с пролонгированным высвобождением [27] или саше [28]. При растворении в желудочном соке микрогранулы месалазина с пролонгированным

высвобождением приобретают свойства жидкости и проходят через привратник в тонкую кишку. Этилцеллюлоза практически не переваривается во время транзита через желудочно-кишечный тракт. Поглощение воды через этилцеллюлозную мембрану способствует растворению лекарства, образуя градиент концентрации между внутренней и внешней стороной оболочки микрогранулы, по которому месалазин диффундирует в постоянный раствор, высвобождаясь в просвет кишки [29-31].

Месалазин с этилцеллюлозным покрытием пролонгированного действия оказывает местный эффект на воспаленный участок кишки. У пациентов в процессе исследования от 18% до 20% дозы месалазина с замедленным высвобождением оседало в тощей кишке, в то время как доставка до толстой кишки составляла 82% препарата (из них примерно 75% в виде интактных микрогранул) в течение первых 7 часов после приема лекарства. При этом ни прием пищи, ни наличие диарейного синдрома, ни изменения pH в просвете кишки не влияли на высвобождение месалазина.

Месалазин с этилцеллюлозным покрытием с пролонгированным высвобождением в дозе до 4 г в сутки использовался для поддержания ремиссии и лечения легкого и умеренно активного ЯК в рамках клинических исследований. Высокие дозы месалазина с пролонгированным высвобождением (3-4 г в день) обычно были более эффективны, чем низкие дозы (от 1,5 до 2 г). При дозировке месалазина 2 или 4 г в день улучшались клинические и эндоскопические показатели у пациентов с активным ЯК, а эффективность терапии не зависела от локализации воспалительного процесса. В дозе 1,5 г в день месалазин с пролонгированным высвобождением был так же эффективен, как сульфасалазин (3 г в день). Длительность ремиссии в течение 1 года у пациентов с ЯК, получающих месалазин пролонгированного действия в дозе 1,5 г в день, была аналогична таковой для сульфасалазина (3 г в день) — 54% против 46%. Ежедневный прием препарата оказался эффективнее, чем плацебо, в плане предотвращения эндоскопических и клинических рецидивов заболевания (64% против 38%). В клиническом исследовании больные панколитом, получавшие активную терапию (2 или 4 г в день) или плацебо, в 61%, 52% и 32% случаев соответственно демонстрировали клиническое улучшение, а при поражении дистальных отделов толстой кишки эффект отмечался у 55%, 62% и 37% пациентов соответственно. При этом строго оценивались эндоскопические критерии достижения ремиссии при лечении месалазином пролонгированного действия. По сравнению с плацебо, доза 4 г в день была значительно ($p < 0,05$) более эффективной, вызывающей клиническую и эндоскопическую ремиссию, в то время как доза 2 г в день была эффективна только с точки зрения эндоскопических параметров. Таблетки месалазина с пролонгированным высвобождением (1,5 г в день) были так же эффективны, как и сульфасалазин (3 г в день), у 109 пациентов с ЯК. Улучшение клинических (62% против 63%) и эндоскопических (79% против 71%) результатов лечения было одинаковым у пациентов, получавших месалазин и сульфасалазин [41, 42].

В исследовании Agesent (опубликованном в виде резюме) сравнивалась эффективность ежедневного приема 4 г месалазина с пролонгированным высвобождением в таблетках или гранулах для пациентов с умеренно активным ЯК. Обе лекарственные формы были эффективны для улучшения клинических и эндоскопических параметров, и не было различий в эффективности между группами [42].

В трех рандомизированных двойных слепых многоцентровых исследованиях в течение 12 месяцев изучали эффективность месалазина пролонгированного действия (3 [43, 44] или 4 [45] раза в день) для поддержания ремиссии ЯК. Одно исследование [45] было плацебо-контролируемым. В одном случае месалазин пролонгированного действия сравнивался с сульфасалазином [44]. В этих исследованиях принимали участие от 72 до 205 пациентов, из которых от 70% до 84% имели левосторонний процесс. Рецидив заболевания оценивался с использованием симптоматических и эндоскопических параметров, хотя шкалы оценок и используемые параметры различались в каждом исследовании. Все исследования оценивали сохранение ремиссии в течение 1 года. Капсулы месалазина с пролонгированным высвобождением (4 г в день) показали большую эффективность для поддержания ремиссии, чем плацебо [45]. Более того, эффективность терапии не зависела от локализации воспаления. По результатам исследования у 63% пациентов с левосторонним поражением, получавших препарат, отмечалась ремиссия по сравнению с 67% пациентов с панколитом. При поддержании ремиссии доза месалазина с этилцеллюлозным покрытием с пролонгированным высвобождением 1,5 г в день была такой же эффективной, как и сульфасалазин 3 г в день [44]. Хотя 3 г месалазина с пролонгированным высвобождением в день оказались эффективными при оценке ремиссии в течение 1 года по сравнению с ежедневной дозой 1,5 г в другом исследовании, эта разница не была статистически значимой ($p = 0,057$) [43].

Следует отметить, что работы, оценивающие эффективность месалазинов в период обострения заболевания и для поддержания ремиссии, весьма противоречивы. Несмотря на длительный опыт применения препаратов 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), данные реальной клинической практики и регистрационных исследований могут различаться. Необходимо провести полный метаанализ имеющегося в настоящее время клинического материала и сформулировать конкретные цели терапии, исходя из существующей концепции «*treat to target*» («лечение до цели»), оценив таким образом зависимость эффективности месалазинов от оптимальной дозировки, а также особенностей оболочки лекарственного препарата.

Местные формы месалазинов

Непрерывным условием лечения ЯК любой протяженности является терапия топическими препаратами [32, 33]. Местные формы месалазинов дают в 200 раз более высокие тканевые концентрации, чем те, которых можно достичь с помощью препарата для приема внутрь. Нужно помнить, что распределение в толстой кишке различных лекарственных форм отличается. Жидкая клизма объемом 60-100 мл достигает селезеночного изгиба [34-36], клизма и пена объемом 30-40 мл распределяются в прямой и сигмовидной кишке [37, 38]. Так как препарат из клизмы устремляется в сигмовидную и нисходящую кишку, а в прямой кишке остается лишь 10% введенного количества 5-АСК, приходится сочетать клизмы и свечи [39, 40].

Суппозитории с месалазином успешно используются для лечения пациентов с ЯК и болезнью Крона [59], особенно при поражении прямой кишки [40], и пациентов с солитарными язвами прямой кишки [60]. Наилучшие результаты наблюдаются у больных с дистальным ЯК [61-64]. В этих случаях лечение приводит к значительному уменьшению всех симптомов в течение нескольких дней. Через 6 недель

у большинства пациентов наблюдается полная регрессия симптомов, улучшение эндоскопической и гистологической картины [40]. Различные лекарственные формы суппозиториев (250, 400, 500 и 1000 мг) доступны в разных странах. Суппозитории хорошо удерживаются в прямой кишке, особенно ночью, даже при выраженном проктите, при этом побочных эффектов не отмечается [40]. Это было выявлено у 82-89% пациентов через 4 недели и у 86% — через 6 недель. При сравнении перорального сульфасалазина (3 г в сутки) и перорального сульфацида (1,5 г в сутки) с суппозиториями месалазина 1,5 г в сутки 86% пациентов, получавших суппозитории, находились в ремиссии через 6 недель [61]. Частота ремиссии у пациентов, получавших сульфасалазин и сульфацид, составила 64% и 14% соответственно. Эти первоначальные отличные результаты при применении суппозиториев с месалазином подтверждаются проспективными двойными слепыми плацебо-контролируемыми рандомизированными исследованиями. В первом из этих исследований [62] сообщалось об эффективности 60% в течение 4 недель при использовании небольшой дозы (400 мг в сутки) ацетилированной формы месалазина. Другое исследование [40], в котором использовались неацетилированные суппозитории месалазина по 1,5 г в сутки, показало эффективность у 78,6% пациентов, получавших суппозитории, по сравнению с 7,7% у больных, получавших плацебо; все пациенты должны были находиться в полной клинической и эндоскопической ремиссии, чтобы быть включенными в расчет эффективности.

Согласно клиническим рекомендациям, необходимость в ректальном месалазине составляет 1-2 г в сутки. В данном случае значительно удобнее для применения использование свечей с месалазином в дозировке 1 г. В настоящее время на российском фармакологическом рынке с данной дозировкой имеются свечи месалазина с этилцеллюлозным покрытием. При необходимости комбинированной терапии пероральным месалазином и местной формой препарата, а также для лечения легкой и среднетяжелой формы проктита достаточно использования 1-2 суппозиториев в сутки для достижения клинического и эндоскопического улучшения состояния слизистой оболочки прямой кишки. При этом лишь у 60% пациентов, получающих терапию месалазинами, возможно достижение клинико-эндоскопической ремиссии [66]. Пациентам, не ответившим на терапию месалазинами, необходимо назначать ГКС. Однако имеется большой объем информации о токсичности системных ГКС [46].

Технология ММХ — новая форма пролонгированного высвобождения и доставки

Большое внимание сегодня уделяется таким топическим ГКС, как будесонид с системой доставки ММХ (препарат Кортимент). Технология ММХ позволяет активному веществу равномерно высвобождаться в толстой кишке [47], тем самым сводя к минимуму его всасывание в системный кровоток [48]. Эффективность и безопасность будесонида ММХ при ЯК легкой и умеренной степени впервые были оценены в рандомизированных контролируемых исследованиях [49-51]. Будесонид ММХ в дозе 9 мг был значительно эффективнее, чем плацебо, для индукции клинической и эндоскопической ремиссии (17,9% и 7,4% соответственно) [49, 50]. Что касается безопасности и переносимости, объединенный анализ 5 клинических исследований продемонстрировал сходные показатели в трех группах (27,1%, 24,8% и 23,9% пациентов, получавших будесонид ММХ 9 мг, 6 мг или плаце-

бо соответственно) [51]. Кроме того, этот стероид не увеличивал частоту побочных эффектов, наблюдаемых при терапии ГКС, по сравнению с плацебо (9,6% и 9,8% соответственно) [52]. В другом исследовании изучалась роль будесонида ММХ в качестве дополнительной терапии у пациентов, которым не удалось достигнуть адекватного клинико-эндоскопического ответа на терапию месалазинами ($\geq 2,4$ г в сутки в течение не менее 6 недель) [53]. Пациенты были рандомизированы для получения будесонида ММХ или плацебо. Были выявлены значительные различия между группами с точки зрения достижения клинической и эндоскопической ремиссии (13% и 7,5%, $p = 0,049$), только эндоскопической ремиссии (20% и 12,3%, $p = 0,025$) и гистологической ремиссии (27% и 17,5%, $p = 0,016$) через 8 недель [53]. Метаанализ 15 рандомизированных контролируемых исследований подтвердил эти данные, показав, что будесонид ММХ 9 мг и месалазин $> 2,4$ г в сутки были эквивалентны для индукции клинической и эндоскопической ремиссии [54]. Кроме того, два обзорных когортных исследования подтвердили эти данные в реальной клинической практике [55, 56]. В ретроспективном многоцентровом исследовании, включавшем 82 пациента с ЯК легкой и средней степени тяжести, 50% больных, получавших будесонид ММХ, достигли клинической ремиссии и еще 9,8% имели клиническое улучшение [55]. Интересно, что большинство пациентов (66%) получали будесонид ММХ в качестве дополнительного препарата, предполагающего, что комбинированная терапия может быть обоснованным терапевтическим подходом [55]. В многоцентровом проспективном исследовании Danese с соавт. клинические результаты были улучшены среди пациентов, получавших комбинированную терапию, по сравнению с больными, находившимися на монотерапии будесонидом ММХ [56]. Примечательно, что клинический эффект выявлялся независимо от времени добавления будесонида ММХ после попытки оптимизации дозы месалазина [56]. Кроме того, данные о безопасности были обнадеживающими, так как будесонид ММХ хорошо переносился и менее 25% пациентов сообщили о побочных реакциях [56]. Несмотря на эти многообещающие данные, положение будесонида ММХ среди индукционных агентов остается спорным [57]. Согласно рекомендациям Европейской организации по болезни Крона и колиту (European Crohn's and Colitis Organisation, ECCO), будесонид ММХ следует использовать при левостороннем колите после констатации неэффективности месалазина, в то время как Американская гастроэнтерологическая ассоциация (The American Gastroenterological Association, AGA) предлагает добавлять будесонид ММХ независимо от предшествующей терапии [58]. Основываясь на систематическом обзоре и сетевом метаанализе рандомизированных контролируемых исследований, подтверждающих эффективность будесонида ММХ у пациентов с умеренным ЯК, его можно рассматривать в качестве терапии первой линии или при неэффективности месалазина.

Заключение

Таким образом, месалазины остаются препаратами первой линии лечения больных ЯК легкой и средней степени тяжести. Лечение активного ЯК умеренной степени тяжести должно начинаться с перорального приема месалазина по 4 г в сутки в сочетании с местным месалазином. Наиболее предпочтительными формами месалазинов, с точки зрения эффективности и приверженности к лечению, являются пролонгированные формы месалазинов. Эффективность пролонгированного

месалазина с этилцеллюлозным покрытием сопоставима, а в некоторых случаях и выше, по сравнению с другими месалазинами, которые применяются для лечения ЯК. При отсутствии ответа на терапию пероральными месалазинами в сочетании с любым местными формами, рекомендуется назначение топических (будесонид ММХ) или системных ГКС для достижения терапевтического эффекта [15].

Несмотря на большой клинический опыт применения данной группы препаратов, по сей день продолжается работа над созданием оптимальных форм доставки месалазина ко всем отделам толстой кишки, а также исследования по выбору наиболее рациональных схем терапии ЯК. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Ungaro R., Mehandru S., Allen P. B., Peyrin-Biroulet L., Colombel J. F. Ulcerative colitis // *Lancet*. 2017; 389: 1756-1770.
2. Roda G., Narula N., Pinotti R., Skamnelos A., Katsanos K. H., Ungaro R., Burisch J., Torres J., Colombel J. F. Systematic review with meta-analysis: Proximal disease extension in limited ulcerative colitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2017; 45: 1481-1492.
3. Reinisch W., Sandborn W. J., Bala M., Yan S., Feagan B. G., Rutgeerts P., Radford-Smith G., Xu S., Eisenberg D., Olson A., et al. Response and remission are associated with improved quality of life, employment and disability status, hours worked, and productivity of patients with ulcerative colitis // *Inflamm Bowel Dis.* 2007; 13: 1135-1140.
4. Ramos A., Calvet X., Sicilia B., Vergara M., Figuerola A., Motos J., Sastre A., Villoria A., Gomollón F. IBD-related work disability in the community: Prevalence, severity and predictive factors. A cross-sectional study // *United Eur. Gastroenterol. J.* 2015; 3: 335-342.
5. Yashiro M. Ulcerative colitis-associated colorectal cancer // *World J. Gastroenterol.* 2014; 20: 16389-16397.
6. Magro F., Gionchetti P., Eliakim R., Ardizzone S., Armuzzi A., Barreiro-de Costa M., Burisch J., Geese K. B., Hart A. L., Hindryckx P., et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part I: Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders // *J. Crohn's Colitis.* 2017; 11: 649-670.
7. Silverberg M. S., Satsangi J., Ahmad T., Arnott D. R., Bernstein C. N., Brant S. R., Caprilli R., Colombel J. F., Gasche C., Geboes K., et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology // *Can. J. Gastroenterol.* 2005; 19 [Suppl. A]: 5A-36A.
8. Satsangi J., Silverberg M. S., Vermeire S., Colombel J. F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: Controversies, consensus, and implications // *Gut.* 2006; 55: 749-753.
9. Truelove S. C., Witts L. J. Cortisone in ulcerative colitis // *BMJ.* 1955.
10. Fumery M., Singh S., Dulai P. S., Gower-Rousseau C., Peyrin-Biroulet L., Sandborn W. J. Natural history of adult ulcerative colitis in population-based cohorts: A systematic review // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 16: 343-356.
11. Harbord M., Eliakim R., Bettenworth D., Karmiris K., Katsanos K., Kopylov U., Kucharzik T., Molnár T., Raine T., Sebastian S., et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: Current management // *J. Crohn's Colitis.* 2017; 11: 769-784.
12. De Cassan C., Fiorino G., Danese S. Second-generation corticosteroids for the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis: More effective and less side effects? // *Dig. Dis.* 2012; 30: 368-375.
13. Danese S., Roda G., Peyrin-Biroulet L. Evolving therapeutic goals in ulcerative colitis: Towards disease clearance // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 17: 1-2.
14. Nguyen N. H., Fumery M., Dulai P. S., Prokop L. J., Sandborn W. J., Murad M. H., Singh S. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological agents for management of mild to moderate ulcerative colitis: A systematic review and network meta-analyses // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 3: 742-753.
15. Ивашкин В. Т., Шелыгин Ю. А., Белоусова Е. А., Абдулганиева Д. И., Алексеева О. А., Ачкасов С. И., Валуйских Е. Ю., Варданын А. В., Веселов А. В., Веселов В. В., Головенко О. В., Губонина И. В., Жигалова Т. Н., Кашиников В. Н., Князев О. В., Макачук П. А., Москалев А. И., Нанаева Б. А., Низов А. А., Никитина Н. В., Николаева Н. Н., Павленко В. В., Полуэктова Е. А., Светлова И. О., Тарасова Л. В., Ткачев А. В., Фролов С. А., Хлынова О. В., Чашкова Е. Ю., Шапина М. В., Шептулин А. А., Шифрин О. С., Шукина О. Б. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита // *Колопроктология.* 2019; 18; 4: 7-36. [Ivashkin V. T., Shelygin Yu. A., Belousova Ye. A., Abdulganiyeva D. I., Alekseyeva O. A., Achkasov S. I., Valuysskikh Ye. Yu., Vardanyan A. V., Veselov A. V., Veselov V. V., Golovenko O. V., Gubonina I. V., Zhigalova T. N., Kashnikov V. N., Knyazev O. V., Makarchuk P. A., Moskalev A. I., Nanayeva B. A., Nizov A. A., Nikitina N. V., Nikolayeva N. N., Pavlenko V. V., Poluektova Ye. A., Svetlova I. O., Tarasova L. V., Tkachev A. V., Frolov S. A., Khlynova O. V., Chashkova Ye. Yu., Shapina M. V., Sheptulin A. A., Shifrin O. S., Shchukina O. B. Proyeckt klinicheskikh rekomendatsiy po diagnostike i lecheniyu yazvennogo kolita [Draft clinical guidelines on the diagnosis and treatment of ulcerative colitis] *Koloproktologiya.* 2019; 18; 4: 7-36.]
16. Lamet M. A multicenter, randomized study to evaluate the efficacy and safety of mesalamine suppositories 1 g at bedtime and 500 mg twice daily in patients with active mild-to-moderate ulcerative proctitis // *Dig Dis Sci.* 2011; 56: 513-22.
17. Sutherland L., Macdonald J. K. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis // *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; CD000543.
18. Regueiro M., Loftus Jr. E. V., Steinhart A. H., Cohen R. D. Medical management of left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis: critical evaluation of therapeutic trials // *Inflamm Bowel Dis.* 2006; 12: 979-994.
19. Ford A. C., Achkar J.-P., Khan K. J., Kane S. V., Talley N. J., et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis // *Am J Gastroenterol.* 2011; 106: 601-616.
20. Ford A. C., Khan K. J., Achkar J. P., et al. Efficacy of oral vs. topical, or combined oral and topical 5-aminosalicylates, in Ulcerative Colitis: systematic review and meta-analysis // *The American journal of gastroenterology.* 2012; 107: 167-176.
21. Kane S. V., Bjorkman D. J. The efficacy of oral 5-ASAs in the treatment of active ulcerative colitis: a systematic review // *Rev Gastroenterol Disord.* 2003; 3: 210-218.
22. Feagan B. G., MacDonald J. K. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis // *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 10: CD000543.
23. Feagan B. G., MacDonald J. K. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis // *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 10: CD000544.
24. Raimundo A. N., Evans D. F., Rogers J. et al. Intestinal pH in ulcerative colitis: acute [untreated] and in remission on 5-aminosalicylic acid [5-ASA] // *Gut.* 1992; 33; 1: S63.
25. De Vos M., Verdier H., Achenbach R. et al. Concentration of 5-ASA and Ac-5-ASA in human ileocolonic biopsy homogenates after oral 5-ASA preparations // *Gut.* 1992; 33: 1338-1342.
26. Hanauer S. B. Inflammatory bowel disease // *N Engl J Med.* 1996; 334: 841-848.
27. Yu D. K., Morrill B., Eichmeier L. S., et al. Pharmacokinetics of 5-aminosalicylic acid from controlled-release capsules in man // *Eur J Clin Pharmacol.* 1995; 48: 273-277.
28. Wilding I. R., Kenyon C. J., Hooper G. Gastrointestinal spread of oral

- prolonged-release mesalazine microgranules [Pentasa] dosed as either tablets or sachet // *Aliment Pharmacol Ther.* 2000; 14: 163-169.
29. *Small R. E., Schraa C. C.* Chemistry, pharmacology, pharmacokinetics, and clinical applications of mesalamine for the treatment of inflammatory bowel disease // *Pharmacotherapy.* 1994; 14: 385-398.
 30. *Rasmussen S. N., Bondesen S., Hvidberg E. F., et al.* 5-Aminosalicylic acid in slow-release preparation: bioavailability, plasma level, and excretion in humans // *Gastroenterology.* 1982; 83: 1062-1070.
 31. *Stolk L. M., Rietbroek R., Wiltink E. H., et al.* Dissolution profiles of mesalazine for mutations in vitro // *Pharm Weekbl Sci.* 1990; 12: 200-204.
 32. *Dignass A., Lindsay J. O., Sturm A., et al.* Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: current management // *J Crohns Colitis.* 2012; 6: 991-1030.
 33. *Kornbluth A., Sachar D. V.* Ulcerative colitis practice guidelines in adults. American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee // *Am J Gastroenterol.* 2010; 105: 501-523.
 34. *Campieri M., Corbelli C., Gionchetti P., et al.* Spread and distribution of 5-ASA colonic foam and 5-ASA enemas in patients with ulcerative colitis // *Dig Dis Sci.* 1992; 37: 1890-1897.
 35. *Chapman N. J., Brawn M. L., Phillips S. F., et al.* Distribution of mesalamine enemas in patients with active distal ulcerative colitis // *Mayo Clin Proc.* 1992; 67: 245-248.
 36. *Nymann-Pantelidis M., Nilsson A., Wagner Z. G., Borga O.* Pharmacokinetics and retrograde colonic spread of budesonide enemas in patients with distal colitis // *Aliment Pharmacol Ther.* 1994; 8: 617-622.
 37. *Brown J., Haines S., Wilding I. R.* Colonic spread of three rectally administered mesalazine [Pentasa] dosage forms in healthy volunteers as assessed by gamma scintigraphy // *Aliment Pharmacol Ther.* 1997; 11: 685-691.
 38. *Wilding I. K., Kenyan C. J., Chauhan S., et al.* Colonic spreading of a non-chloro fluorocarbon mesalazine rectal foam enema in patients with quiescent ulcerative colitis // *Aliment Pharmacol Ther.* 1995; 9: 161-166.
 39. *Van Bodegraven A. A., Boer R. O., Lourens J., et al.* Distribution of mesalazine enemas in active and quiescent ulcerative colitis // *Aliment Pharmacol Ther.* 1996; 10: 327-332.
 40. *Williams C. N., Haber G., Aquino J. A.* Double-blind, placebo-controlled evaluation of 5-ASA suppositories in active distal proctitis and measurement of extent of spread using ^{99m}Tc-labelled 5-ASA suppositories // *Dis Sci.* 1987; 32: 71-75.
 41. *Munakata A., Yoshida Y., Muto T., et al.* Double-blind comparative study of sulfasalazine and controlled-release mesalazine tablets in the treatment of active ulcerative colitis // *J Gastroenterol.* 1995; 30 Suppl. 8: 108-111.
 42. *Farup P. G., Oddsson E., Hinterleitner T.* Mesalamine 4 g prolonged release granules b.i.d. and q.i.d. versus tablets q.i.d. formild/moderateulcerativecolitis [abstract] // *Gastroenterology.* 1999; 116 (2): A713.
 43. *Fockens P., Mulder C. J. J., Tytgat G. N. J., et al.* Comparison of the efficacy and safety of 1.5 compared with 3.0 g oral slow-release mesalazine [Pentasa] in the maintenance treatment of ulcerative colitis // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1995; 7: 1025-1030.
 44. *Mulder C. J., Tytgat G. N. J., Weterman I. T., et al.* Double-blind comparison of slow-release 5-aminosalicylate and sulfasalazine in remission maintenance in ulcerative colitis // *Gastroenterology.* 1988; 95: 1449-1453.
 45. *Miner P., Hanauer S., Robinson M., et al.* Safety and efficacy of controlled-release mesalamine for maintenance of remission in ulcerative colitis // *Dig Dis Sci.* 1995; 40: 296-304.
 46. *Hanauer S. B., Sandborn W. J., Kornbluth A., Katz S., Safdi M., Woogen S., Regalli G., Yeh C., Smith-Hall N., Ajayi F.* Delayed-release oral mesalamine at 4.8 g/day [800 mg tablet] for the treatment of moderately active ulcerative colitis: The ASCEND II trial // *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100: 2478-2485.
 47. *Angelucci E., Malesci A., Danese S.* Budesonide: Teaching an old dog new tricks for inflammatory Bowel disease treatment // *Curr. Med. Chem.* 2008; 15: 2527-2535.
 48. *Hoy S. M.* Budesonide MMX®: A review of its use in patients with mild to moderate ulcerative colitis // *Drugs.* 2015; 75: 879-886.
 49. *Sandborn W. J., Travis S., Moro L., Jones R., Gautille T., Bagin R., Huang M., Yeung P., Ballard E. D.* Once-daily budesonide MMX® extended-release tablets induce remission in patients with mild to moderate ulcerative colitis: Results from the CORE I study // *Gastroenterology.* 2012; 143: 1218-1226.
 50. *Travis S. P. L., Danese S., Kupcinskas L., Alexeeva O., D'Haens G., Gibson P. R., Moro L., Jones R., Ballard E. D., Masure J., et al.* Once-daily budesonide MMX in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: Results from the randomised CORE II study // *Gut.* 2014; 63: 433-441.
 51. *Sandborn W. J., Danese S., D'Haens G., Moro L., Jones R., Bagin R., Huang M., David Ballard E., Masure J., Travis S.* Induction of clinical and colonoscopic remission of mild-to-moderate ulcerative colitis with budesonide MMX 9 mg: Pooled analysis of two phase 3 studies // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015; 41: 409-418.
 52. *Lichtenstein G. R., Travis S., Danese S., D'Haens G., Moro L., Jones R., Huang M., Ballard E. D., Bagin R., Hardiman Y., et al.* Budesonide MMX for the induction of remission of mild to moderate ulcerative colitis: A pooled safety analysis // *J. Crohn's. Colitis.* 2015; 9: 738-746.
 53. *Rubin D. T., Cohen R. D., Sandborn W. J., Lichtenstein G. R., Axler J., Riddell R. H., Zhu C., Barrett A. C., Bortey E., Forbes W. P.* Budesonide multimatrix is efficacious for mesalamine-refractory, mild to moderate ulcerative colitis: A randomised, placebo-controlled trial // *J. Crohn's Colitis.* 2017; 11: 785-791.
 54. *Bonovas S., Nikolopoulos G. K., Piovani D., González-Lorenzo M., Pantavou K., Lytras T., Peyrin-Biroulet L., Danese S.* Comparative assessment of budesonide-MMX and mesalamine in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: A systematic review and network meta-analysis // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2019; 85: 2244-2254.
 55. *Macconi G., Mezzina N., Landi S., Grillo S., Bezzio C., Bosani M., Pastorelli L., Dell'Era A., Chibbar R., Carmagnola S., et al.* Use, effectiveness and tolerability of budesonide-MMX in ulcerative colitis: A real-life experience // *United Eur. Gastroenterol. J.* 2019; 7: 1164-1170.
 56. *Danese S., Hart A., Dignass A., Fiorino G., Louis E., Bonovas S., D'Haens G., Dotan I., Rogler G., Paridaens K., et al.* A multicentre prospective cohort study assessing the effectiveness of budesonide MMX® [Cortiment MMX®] for active, mild-to-moderate ulcerative colitis // *United Eur. Gastroenterol. J.* 2019; 7: 1171-1182.
 57. *Magro F., Estevinho M. M.* Moving from efficacy to effectiveness: Budesonide multimatrix in ulcerative colitis // *United Eur. Gastroenterol. J.* 2019; 7: 1153-1155.
 58. *Ko C. W., Singh S., Feuerstein J. D., Falck-Ytter C., Falck-Ytter Y., Cross R. K., Crockett S., Feuerstein J., Flamm S., Inadomi J., et al.* AGA clinical practice guidelines on the management of mild-to-moderate ulcerative colitis // *Gastroenterology.* 2019; 156: 748-764.
 59. *Williams C. N.* Clinical experience with 5-amino-salicylate preparations in inflammatory bowel disease—a review // *Can J Gastroenterol.* 1987; 1: 28-32.
 60. *Malatjalian D. A., Williams C. N.* 5-ASA therapy in the solitary rectal ulcer syndrome. Report of three patients // *Can J Gastroenterol.* 1988; 2: 18-21.
 61. *Klotz U., et al.* Therapeutic efficacy of sulfasalazine and its metabolites in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease // *N Engl J Med.* 1980; 303: 1499.
 62. *Van Hees P. A. M., et al.* Active therapeutic moiety of sulphasalazine [letter] // *Lancet.* 1978; 1: 277.
 63. *Maier K., et al.* Colitis ulcerosa. Prufung eines neu entwickelten Aktivitätsindex im Rahmen einer Therapiestudie mit Mesalazin // *Fortschr Med.* 1987; 105: 61-65.
 64. *Campieri M., et al.* 2nd International Conference-Trends in IBD Therapy. Alberta, Canada, April, 1988.
 65. *Clemett D., Markham A.* Prolonged-release mesalazine: a review of its therapeutic potential in ulcerative colitis and Crohn's disease // *Drugs.* 2000; 59; 4: 929-956.
 66. *Ford A. C., Achkar J. P., Khan K. J., et al.* Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis // *Am J Gastroenterol.* 2011; 106: 601-616.