

КОРТИМЕНТ (БУДЕСОНИД ММХ) В АЛГОРИТМЕ ЛЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА НИЗКОЙ И УМЕРЕННОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

Щукина О.Б.^{1,2}, Харитонов А.Г.²

¹ ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» (Санкт-Петербург, Россия)

² СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 (Санкт-Петербург, Россия)

BUDESONIDE MMX (CORTIMENT) IN TREATMENT ALGORITHM FOR MILD-TO-MODERATE ULCERATIVE COLITIS

Shchukina O.B.^{1,2}, Kharitonov A.G.²

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (St. Petersburg, Russia)

² SPb GBUZ City Clinical Hospital № 31 (St. Petersburg, Russia)

Для цитирования: Щукина О.Б., Харитонов А.Г. Кортимент (будесонид ММХ) в алгоритме лечения язвенного колита низкой и умеренной степени тяжести. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;155(7): 62–66.

For citation: Shchukina O.B., Kharitonov A.G. Budesonide MMX (cortiment) in treatment algorithm for mild-to-moderate ulcerative colitis. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;155(7): 62–66.

Щукина Оксана Борисовна
Shchukina Oksana B.
burmao@gmail.com

Щукина Оксана Борисовна — д.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики; научный руководитель «Городского центра диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника»

Харитонов Андрей Геннадьевич — к.м.н., гастроэнтеролог-специалист «Городского центра диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника»

Резюме

В статье изложены основные принципы лечения язвенного колита низкой и умеренной степени тяжести с учетом российских и международных рекомендаций. Рассмотрены подходы к лечению язвенного колита, не отвечающего на терапию месалазином. Представлен обзор клинических исследований, посвященных оценке эффективности топических стероидных гормонов. Предложен алгоритм отбора пациентов для назначения будесонида с мультиматричной системой доставки.

Ключевые слова: язвенный колит, алгоритм лечения, будесонид ММХ

Summary

The article outlines the basic principles of treatment of mild-to-moderate ulcerative colitis, according to Russian and international recommendations. Approaches to the treatment of ulcerative colitis resistant to mesalamine therapy are considered. A review of clinical trials for the evaluation of the effectiveness of topical steroids is presented. The algorithm of patient selection for budesonide multimatrix treatment is proposed.

Key words: ulcerative colitis, treatment algorithm, budesonide-MMX

Язвенный колит (ЯК) – хроническое воспалительное заболевание толстой кишки, для которого характерно развитие иммунного воспаления в слизистой оболочке. Болезнь протекает с периодами обострения и ремиссии, возможно также постоянно активное течение, с резистентностью к медикаментозной терапии, развитием осложнений и потребностью в хирургическом лечении. В последние годы отмечается рост заболеваемости ЯК по всему миру [1], что делает это заболевание серьезной медицинской, социальной и экономической проблемой [2].

Диагноз ЯК основывается на комплексной оценке анамнеза заболевания, жалоб пациента, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования [3]. Однако наиболее важными для

постановки диагноза являются результаты эндоскопического и морфологического исследования. Эндоскопическое исследование также позволяет специалисту классифицировать ЯК согласно Монреальской классификации по протяженности поражения как проктит, левосторонний и распространенный колит [4]. Также, используя различные индексы гистологической оценки, оценить активности воспаления слизистой оболочки. Для формулировки диагноза и выбора тактики лечения следует оценить тяжесть атаки (обострения) заболевания. С этой целью в повседневной практике применяется модификация критериев Truelove-Witts [3, 5].

Согласно данным эпидемиологических исследований у 21%-37% пациентов с ЯК воспаление

ограничено прямой кишкой (проктит), левосторонний колит (поражение до левого изгиба ободочной кишки) встречается в 30–52% случаев, распространенный колит (проксимальнее левого изгиба ободочной кишки) – у 28–31% больных [6]. Опубликованные в 2018 году результаты наблюдательного исследования, проведенного в России в 2012–2014 годы, показали значительное преобладание распространенных форм заболевания (левосторонний ЯК – 34%, распространенный ЯК – 55%) [7].

В амбулаторной практике преобладают пациенты с легким и среднетяжелым обострением ЯК. Тяжелые атаки заболевания встречаются редко (до 15–20% всех случаев) [8, 9] и требуют стационарного лечения. Так, среди 613 больных язвенным колитом, наблюдающихся в Городском центре диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника (на базе Городской клинической больницы № 31 г. Санкт-Петербурга), у 76% заболевание имело легкую или среднюю степень тяжести [10]. Эта группа пациентов обычно лечится амбулаторно и не требует госпитализации.

Современные рекомендации по диагностике и лечению заболевания подробно изложены в Консенсусе по диагностике и лечению ЯК третьего пересмотра, принятом в 2017 году Европейской организацией по изучению болезней Крона и язвенного колита (European Crohn's and Colitis Organization – ECCO) [11] и Клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России [12].

В качестве основных препаратов для лечения левостороннего ЯК рассматриваются различные формы препаратов 5-аминосалициловой кислоты (месалазина и сульфасалазина). В российских рекомендациях основные принципы индукции и поддержания ремиссии левостороннего и распространенного (в том числе, тотального) ЯК представлены единым положением. В европейском Консенсусе они опубликованы раздельно, но фактически рекомендации дублируют друг друга, отражая схожесть подходов к лечению. Ниже представлены основные положения по лечению легкого/среднетяжелого обострения левостороннего и распространенного ЯК [11, 12]:

- лечение следует начинать с использования аминосалицилатов в микроклизмах в дозе 1 г/сутки [УД 1] в комбинации с пероральным месалазином $\geq 2,4$ г/сутки [УД 1];
- такая комбинация является более эффективной, чем монотерапия пероральными или топическими аминосалицилатами или топическими стероидами [УД 1];
- однократный прием суточной дозы перорального месалазина также эффективен, как разделенный двукратный или трехкратный прием [УД 1];
- топические формы месалазина более эффективны, чем топические стероиды [УД 1].

Консенсус ECCO, опираясь на данные Кохрановского метаанализа исследований, не исключает возможность увеличения пользы при повышении дозы перорального месалазина до 4,8 г/сутки [13] и/или увеличения продолжительности индукционной фазы до 6–8 недель [11]. Российские рекомендации

предлагают увеличить дозу топических (местных) форм месалазина до 2–4 г/сутки в зависимости от эндоскопической активности. При этом доза перорального месалазина составляет 2,4–3,0 г (или 4,0 г сульфасалазина) для легкого и 3,0–4,8 г месалазина для среднетяжелого ЯК [12].

Ответ на лечение оценивают через 14 дней, при положительном ответе индукционная терапия месалазином продолжается до 6–8 недель и после достижения ремиссии проводится в постоянном поддерживающем режиме [11]. Отсутствие ответа на лечение требует оценки врачом приверженности терапии, т.е. соблюдения пациентом рекомендаций врача (применение назначенных препаратов в адекватной дозе и лекарственной форме) и последующего решения вопроса об её усилении. Консенсус ECCO выделяет три основных критерия неэффективности терапии препаратами 5-АСК [11]:

1. усиление симптомов на фоне терапии;
2. сохранение крови в стуле более 10–14 дней;
3. отсутствие значимого уменьшения симптомов в течение 40 дней терапии адекватными дозами и формами месалазина.

До недавнего времени следующей терапевтической опцией для пациентов с отсутствием ответа на адекватную терапию месалазином являлось назначение системных глюкокортикостероидов (ГКС), таких как гидрокортизон, преднизолон и метилпреднизолон. О частоте потребности в стероидных гормонах при ЯК можно косвенно судить по результатам клинических исследований препаратов, оценивая процент пациентов с отсутствием ответа на лечение месалазином. По данным метаанализа 53 клинических исследований процент неудачи лечения месалазином составил 54% [13], однако в анализ были включены преимущественно исследования по эффективности пероральных форм препарата. Изучение комбинированного приема месалазина (внутри и ректально) показало, что отсутствие клинической ремиссии на 8 неделе отмечалось у 36% пациентов с ЯК, а отсутствие улучшения на 8 неделе – у 17% [14]. По данным популяционного исследования W. A. Faubion и соавторов 34% больных ЯК требуют назначения стероидных гормонов на разных этапах лечения [15].

Системные ГКС высокоэффективны при ЯК, однако обладают целым рядом побочных эффектов, которые снижают приверженность больных к лечению, нередко требуют коррекции возникших симптомов и состояний, а иногда являются поводом для отказа от назначения препарата.

Ранние побочные эффекты при назначении сверхфизиологических доз ГКС для индукции ремиссии включают: косметические (акне, стрии, лунообразное лицо, отеки), нарушение сна, настроения, диспепсия, нарушение толерантности к глюкозе.

Побочные эффекты, связанные с длительным использованием (обычно >12 недель, но иногда и раньше): задняя субкапсулярная катаракта, остеопороз, некроз головки бедренной кости, миопатия, подверженность инфекциям.

Побочные эффекты, связанные с отменой ГКС: острая надпочечниковая недостаточность (при резкой отмене), синдром псевдоревматизма (миалгии,

боли в суставах, общее недомогание), повышение внутричерепного давления. Большая часть побочных эффектов обусловлена системным действием ГКС. Показано добавление к терапии препаратов кальция и витамина D.

Все вышеперечисленное способствовало созданию кортикостероидного гормона с минимально выраженным системным действием. Первым препаратом из этой группы был будесонид, сходный по структуре с преднизолоном, однако обладающий значительно большей (в 15 раз) аффинностью к глюкокортикоидным рецепторам и преимущественно местным (топическим) действием [16]. Будесонид имеет низкую системную биодоступность (около 10% по сравнению с преднизолоном и гидрокортизоном) и быстрый пресистемный метаболизм, что значительно снижает количество системных эффектов [17].

Коммерческий препарат будесонида представляет собой капсулу с кишечнорастворимыми микрогранулами, характеризуется высвобождением препарата в дистальных отделах подвздошной кишки, слепой и восходящей ободочной кишке. Такая фармакокинетика препарата не позволяет рассчитывать на эффективность в лечении ЯК, о чем свидетельствуют результаты мета-анализа клинических исследований [18]. Консенсус ECCO третьего пересмотра по диагностике и лечению ЯК не рекомендует использовать стандартный пероральный будесонид для лечения заболевания [11].

Еще один препарат будесонида – *Кортимент*, разработанный специально для лечения ЯК, представляет собой желудочно-резистентную таблетку, которая растворяется при уровне pH выше 7. Специальный слой защищает таблетку будесонида при прохождении препарата через желудок и двенадцатиперстную кишку в дистальные отделы кишечника. Мультиматриксная структура таблетки позволяет действующему веществу медленно высвобождаться после растворения защитного слоя. Это приводит к тому, что будесонид с контролируемой скоростью практически полностью (95,9%) выделяется по мере прохождения по всей толстой кишке в течение 4–24 часов от момента приема препарата [19, 20]. Мультиматриксный будесонид (будесонид MMX) продемонстрировал эффективность в двух схожих по дизайну клинических исследованиях (CORE I и CORE II). В протоколе CORE I будесонид MMX в дозе 9 мг и 6 мг один раз в сутки назначался пациентам с ЯК низкой или умеренной активности. Сравнение эффективности проводилось с группами месалазина (2,4 г/сутки) и плацебо. Лечение продолжалось в течение 8 недель, при этом первичными контрольными точками являлись достижение клинической и эндоскопической ремиссии, определяемые как значение индекса активности ЯК ≤ 1 (показатель 0 баллов для ректального кровотечения и частоты стула), отсутствие контактной ранимости слизистой по данным колоноскопии. Клиническая и эндоскопическая ремиссия была достигнута у 17,9% пациентов, получавших будесонид MMX в дозе 9 мг, по сравнению с 7,4% больных в группе плацебо ($p=0,0143$) [21].

В исследовании CORE II 410 пациентов были рандомизированы в соотношении 1:1:1:1 (будесонид MMX 9 мг, будесонид MMX 6 мг, будесонид с илеоцекальным высвобождением 9 мг и плацебо) [22]. Первичные контрольные точки были идентичны таковым в протоколе CORE I. Через 8 недель клиническая и эндоскопическая ремиссия были достигнуты в 17,4%, 8,3%, 12,6% и 4,5% случаях соответственно. Разница между группами будесонида MMX 9 мг и плацебо была статистически достоверной (ОШ=4,49; ДИ 95% 1.47–13.72; $p=0,0047$). В группе пациентов, получавших будесонид MMX 9 мг, гистологическое заживление отмечалось достоверно чаще, чем среди больных группы плацебо (16,5% против 6,7%; $p=0,0361$). Дополнительный анализ исследования CORE II показал, что при лечении будесонидом MMX 9 мг, у пациентов с левосторонним ЯК достоверно чаще наблюдалось достижение клинической и эндоскопической ремиссии, чем при приеме плацебо (17,7% против 5,8%; $p=0,027$). Процент больных с распространенным ЯК, достигших комбинированной клинической и эндоскопической ремиссии на 8 неделе лечения будесонидом MMX 9 мг, также был выше, чем среди пациентов группы плацебо (13,8% и 0%, соответственно, $p=0,10$).

Несколько позже комплексный анализ обоих протоколов был проведен W.J. Sandborn и соавторами [23]. Исследователями показано, что при приеме будесонида MMX 9 мг комбинированная клиническая и эндоскопическая ремиссия достигалась в 3,3 раза чаще, чем при лечении плацебо. При этом у пациентов с низкой и умеренной активностью ЯК терапия будесонидом MMX 9 мг приводила к достижению ремиссии в 36,7% и 14,1% случаев по сравнению с 14,1% и 5,1% в группе плацебо ($p=0,0039$ и $p=0,098$, соответственно). Подобные же различия в частоте достижения комбинированной клинической и эндоскопической ремиссии при сравнении группы будесонида MMX 9 мг и плацебо наблюдались у пациентов с левосторонним ЯК (20,3% против 3,2%, $p=0,0018$). В то же время частота достижения ремиссии достоверно не различалась в группах месалазина MMX и плацебо при распространенном колите (9,4% и 3,3%, соответственно; $p=0,15$).

Дальнейшее исследование 3b фазы (CONTRIBUTE) было посвящено изучению эффективности будесонида MMX у пациентов с ЯК, ранее не ответивших на терапию месалазином в дозе $\geq 2,4$ г/сутки в течение 6 недель [24]. Пациенты-неотвечики были рандомизированы в 2 группы: одни (230 человек) получали будесонид MMX 9 мг, другие (228 больных) – плацебо; обе группы продолжали принимать месалазин или сульфасалазин. Первичными контрольными точками так же, как и в протоколах CORE I и CORE II, являлись частота клинической и эндоскопической ремиссии на 8 неделе. Комбинированная клиническая и эндоскопическая ремиссия наблюдались у 13% больных, получавших будесонид MMX 9 мг, и у 7,5% больных из группы плацебо ($p=0,049$). Эндоскопическая ремиссия была верифицирована у 20,0% и 12,3% больных, соответственно ($p=0,025$); гистологическое заживление – у 27,0% и 17,5% пациентов ($p=0,016$).



Рисунок 1.
Алгоритм лечения пациен-
тов с легким/среднетяже-
лым обострением (атакой)
ЯК (по S. Danese и соавт.,
2017 [26]).

Метаанализ клинических исследований, про-
веденный М. Е. Sherlock и соавторами в 2015, сум-
мировал имеющиеся сведения об эффективности
будесонида ММХ при легкой/умеренной актив-
ности левостороннего/распространенного ЯК [18].
У этих больных:

1. будесонид ММХ в дозе 9 мг эффективнее, чем
плацебо в достижении комбинированной кли-
нической и эндоскопической ремиссии на 8 не-
деле;
2. эффективность будесонида ММХ в дозе 9 мг
была достоверно выше (при сравнении с плаце-
бо) у больных, ранее не получавших месалазин;
3. эффективность будесонида ММХ в дозе 9 мг
была большей в подгруппе левостороннего ЯК.

На основании вышеперечисленных данных Кон-
сенсус ECCO по диагностике и лечению ЯК в поло-
жении 11D рекомендует использовать будесонид
ММХ в дозе 9 мг/сутки у больных левосторонним
колитом низкой/умеренной активности при неэ-
ффективности/непереносимости месалазина [11].
В отношении распространенного ЯК требуются до-
полнительные рандомизированные исследования.

Оценка безопасности применения месалазина
ММХ по результатам проведенных рандомизиро-
ванных исследований показала, что нежелательные
явления (НЯ) встречались одинаково часто в груп-
пах препарата в дозе 6 мг, 9 мг и плацебо (60,6%,
54,5% и 50%, соответственно). Наиболее частыми
жалобами у всех пациентов были головная боль
и тошнота. Частота инфекционных заболеваний
достоверно не различалась в исследуемых группах
(12,7%, 12,2% и 8,5%, соответственно). Серьезные
нежелательные явления встречались редко как
в группах пациентов, принимавших будесонид
ММХ в разных дозах (2,0–2,4%), так и среди лиц,
получавших плацебо (2,7%) [25].

В ходе клинических исследований CORE I
и CORE II также оценивался уровень кортизола
в крови. Было показано, что независимо от дозы
будесонида ММХ (6 или 9 мг) уровень кортизола
в крови в период исследований оставался в пре-

делах нормальных значений (138–640 ммоль/л).
Общая частота НЯ, потенциально связанных с при-
емом ГКС, не превышала 10% как среди пациен-
тов, леченных будесонидом ММХ 6 мг и 9 мг (7,5%
и 9,6%, соответственно), так и в группе плацебо
(9,8%) [25]. По мнению G. R. Lichtenstein и соавторов,
эти данные могут свидетельствовать о минималь-
ном влиянии будесонида ММХ на гипоталамо-ги-
пофизарно-надпочечниковую ось [25].

Опираясь на результаты проведенных клиниче-
ских исследований, S. Danese и соавторы в 2017 году
предложили следующий алгоритм лечения боль-
ных с легким/среднетяжелым обострением забо-
левания (рисунок 1):

1. Препараты месалазина в адекватной дозе и ле-
карственной форме следует считать терапией
первой линии для индукции и поддержания
ремиссии легкого/среднетяжелого ЯК;
2. при неэффективности или непереносимости
месалазина к схеме лечения следует добавить
Кортимент (будесонид ММХ) в дозе 9 мг 1 раз
в сутки на 8 недель;
3. при неэффективности, нарастании активности
ЯК – начать терапию системными стероидами [26].

По мнению авторов настоящей статьи, увеличе-
ние эффективности лечения ЯК будесонидом ММХ
(Кортиментом) может быть достигнуто тщатель-
ным отбором пациентов. При назначении этого
препарата, помимо протяженности поражения
толстой кишки, следует учитывать уровень систем-
ного воспалительного процесса и коморбидность.

Мы предлагаем следующие критерии назначе-
ния будесонида ММХ при ЯК:

1. неэффективность комбинации адекватной дозы
перорального (4–4,8 г) и топического месалазина
по истечении 6 недель терапии;
2. наличие минимально выраженных признаков
системного воспаления (СРБ не выше 1,5 ВГН и/
или значение скорости оседания эритроцитов до
30 мм/ч) или их отсутствие;
3. непереносимость системных стероидов или на-
личие у больного сопутствующей патологии.

Литература | Reference

1. Burish J., Munkholm P. Inflammatory bowel disease epidemiology // *Curr Opin Gastroenterol.* – 2013. – Vol.29(4). – P. 357–362.
2. Cohen R.D., Yu A.P., Wu E. Q. et al. Systematic review: the costs of ulcerative colitis in Western countries // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2010. – Vol.31. – P. 693–707.
3. Magro F., Gionchetti P., Eliakim R. et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders // *J Crohns Colitis.* 2017. – Vol. 11(6). – P. 649–670.
4. Silverberg M.S., Satsangi J., Ahmad T. 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. – Vol.19. – P. 5–36.
5. Truelove S.C., Witts L. J. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial // *Br Med J.* – 1955. – Vol.2. – P. 1041–1048.
6. Da Silva B. C., Lyra A. C., Rocha R., Santana G. O. Epidemiology, demographic characteristics and prognostic predictors of ulcerative colitis // *World J Gastroenterol.* – 2014. – Vol.20(28). – P. 9458–9467.
7. Халиф И.Л., Шапина М.В., Головенко А.О. и соавт. Течение хронических воспалительных заболеваний кишечника и методы их лечения, применяемые в Российской Федерации // *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* – 2018. – № 28(3). – С. 54–62.
Khalif I. L., Shapina M. V., Golovenko A. O., et al. Chronic inflammatory bowel diseases: the course and treatment methods in Russian Federation (Results of multicenter population-based one-stage observational study). *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol* 2018; 28(3): 54–62. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-54-62
8. Bolge S.C., Waters H., Piech C. T. Self-reported frequency and severity of disease flares, disease perception, and flare treatments in patients with ulcerative colitis: results of a national internet-based survey // *Clin Ther.* – 2010. – Vol. 32(2). – P. 238–245.
9. Kedia S., Ahuja V., Tandon R. Management of acute severe ulcerative colitis // *World J Gastrointest Pathophysiol.* – 2014. – Vol.5(4). – P. 579–588.
10. Щукина О.Б., Григорян В.В. Организация специализированных подразделений – центров ВЗК как путь оптимизации медицинской помощи пациентам с язвенным колитом и болезнью Крона // *Экспериментальная клиническая гастроэнтерология.* – 2017. – № 146 (10). С. 116–123.
Shchukina O. B., Grigorian V. V. Organization of specialized units – centers of ibd as a way of optimizing medical care for patients with ulcerative colitis and crohn's disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology Journal.* 2017; 146(10):116–123
11. Harbord M., Eliakim R., Bettenworth D. et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management // *J Crohns Colitis.* – 2017. – Vol.11(7). – P. 769–784.
12. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Халиф И.Л. и др. Клинические рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации и Ассоциации Колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита // *Колопроктология.* – 2017. – № 1 (59). – С. 6–30.
13. Ivashkin V. T., Shelygin Yu. A., Khalif I. L. et al. Clinical guide of russian association of gastroenterology and russian association of coloproctology on diagnostics and treatment of ulcerative colitis. *Koloproktologia.* 2017; 59(1): 6–30.
14. Wang Y., Parker C. E., Bhanji T. et al. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2016. – 4. – CD000543.
15. Marteau P., Probert C. S., Lindgren S. et al. Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study // *Gut.* – 2005. – Vol.54 – P. 960–965.
16. Faubion W.A., Loftus E. V., Harmsen W. S. et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study // *Gastroenterology.* – 2001. – Vol.121(2). – P. 255–260.
17. Katz S. The practical use of corticosteroids in the treatment of inflammatory bowel disease // *Pract Gastroenterol.* – 2005. – Vol.29. – P. 14–25.
18. Brattsand R. Overview of newer glucocorticosteroid preparations for inflammatory bowel disease // *Can J Gastroenterol.* – 1990. – Vol.4. – P. 407–414.
19. Sherlock M.E., MacDonald J.K., Griffiths A. M. et al. Oral budesonide for induction of remission in ulcerative colitis // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2015. – Vol.26(10). – CD007698.
20. Brunner M., Ziegler S., DiStefano A. F. et al. Gastrointestinal transit, release and plasma pharmacokinetics of a new oral budesonide formulation // *J Clin Pharmacol.* – 2006. – Vol.61(1). – P. 31–38.
21. Fiorino G., Fries W., De La Rue S. A. et al. New drug delivery systems in inflammatory bowel disease: MMX and tailored delivery to the gut // *Curr Med Chem.* – 2010. – Vol.17(17). – P. 1851–1857.
22. Sandborn W.J., Travis S., Moro L. et al. 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. – Vol.143(5). – P. 1218–1226.
23. Travis S.P., Danese S., Kupcinskas L. et al. Once-daily budesonide MMX in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: results from the randomised CORE II study // *Gut.* – 2014. – Vol.63(3). – P. 433–441.
24. Sandborn W.J., Danese S., D'Haens G. et al. 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. – Vol.41(5). – P. 409–418.
25. Rubin D., Cohen R., Sandborn W. J. et al. Budesonide MMX 9 mg for inducing remission in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis not adequately controlled with oral 5-ASAs // *J Crohns Colitis.* – 2015. – Vol.9. – Suppl 1. – P.S7.
26. Lichtenstein G.R., Travis S., Danese S. et al. Budesonide MMX for the Induction of Remission of Mild to Moderate Ulcerative Colitis: A Pooled Safety Analysis // *J Crohns Colitis.* – 2015. – Vol.9(9): 738–746.
27. Danese S., Bonovas S., Peyrin-Biroulet L. Budesonide MMX Add-on to 5-Aminosalicylic Acid Therapy in Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis: A Favourable Risk-Benefit Profile // *J Crohns Colitis.* – 2017. – Vol.11(7). – P.767–768.

Сокращения:

ММХ – мультиматриксный,
ВГН – верхняя граница нормы,
СРБ – С-реактивный белок.