



Обзор

Ключевые стратегии оптимизации исходов язвенного колита легкой и средней степени

Virginia Solitano ^{1,†}, Ferdinando D'Amico^{1,2,†}, Gionata Fiorino^{1,3}, Kristine Paridaens⁴, Laurent PeyrinBiroulet² и Silvio Danese^{1,3,*}

¹ Кафедра биомедицинских наук, Университет Humanitas, Пьеве-Эмануэле, 20090 Милан, Италия; virginia.solitano@humanitas.it (V.S.); ferdinando.damico@humanitas.it (F.D.); gionataf@gmail.com (G.F.)

² Отделение гастроэнтерологии и Inserm NGERE U1256, Университетская клиника Нанси, Университет Лотарингии, 54500 Вандёвр-ле-Нанси, Франция; peyrinbiroulet@gmail.com

³ Отделение гастроэнтерологии, Центр ВЗК, Клинический и исследовательский центр Humanitas, IRCCS, Роццано, 20089 Милан, Италия

⁴ Международный центр «Ферринг», Сен-Пре, 1162, Швейцария; Kristine.Paridaens@ferring.com

* Адрес для корреспонденции: sdanese@hotmail.com; Тел.: + 39-028-224-4771; Факс: + 39-028-224-2591

† Эти авторы внесли равный вклад в написание настоящей статьи.

Получена: 17 августа 2020 г.; принята в печать: 7 сентября 2020 г.;
опубликована: 8 сентября 2020 г.



Резюме. Месаламин (5-АСК) является основой терапии пациентов с активным язвенным колитом (ЯК) легкой и средней степени. Однако плохая приверженность терапии и вариабельность практики среди гастроэнтерологов представляют собой давно известные препятствия на пути достижения удовлетворительных исходов. Кроме того, цели лечения ЯК всё стремительнее меняются, смещаясь от клинической ремиссии к достижению эндоскопического и гистологического заживления. На сегодняшний день системные стероиды всё еще рекомендуют пациентам, не отвечающим на терапию 5-АСК, несмотря на их хорошо известные побочные эффекты. Важно отметить, что с появлением новых вариантов терапии, таких как пероральные кортикостероиды с местной активностью (например, будесонид с мультиматриксной системой доставки (ММХ)), биологические и низкомолекулярные препараты, необходимо решить некоторые вопросы оптимального ведения этих пациентов в повседневной клинической практике. Конкретное положение этих препаратов в алгоритме лечения пациентов с заболеванием легкой и средней степени остается неясным. Настоящий обзор призван определить текущие проблемы в клинической практике и предоставить врачам ключевые стратегии оптимизации лечения пациентов с ЯК легкой и средней степени и, в конечном итоге, успешного достижения более амбициозных целей терапии.

Ключевые слова: язвенный колит; легкой и средней степени; 5-аминосалициловая кислота; будесонид с мультиматриксной системой доставки; приверженность; персонализированная медицина; лечение до достижения цели

1. Введение

Язвенный колит (ЯК) — это хроническое иммуноопосредованное воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), характеризующееся повторяющимися обострениями и периодами ремиссии [1]. Он, как правило, поражает прямую кишку и распространяется проксимально на другие сегменты толстой кишки, вызывая боль в животе и гемодиарею, которые приводят к ухудшению качества жизни и производительности в сочетании с повышением риска колоректального рака [2–5]. Медикаментозная терапия является основой лечения ЯК и, как правило, зависит от объема поражения толстой кишки и степени заболевания (легкая, средняя или тяжелая) [6]. Объем поражения тонкой кишки определяют по Монреальской классификации: проктит (E1), левосторонний колит (E2) или распространенный колит (E3) [7,8]. В свою очередь, критерии Truelove-Witts делят ЯК на заболевание легкой, средней и тяжелой степени по суточной частоте стула, температуре тела, частоте сердечных сокращений, уровню гемоглобина (Hb) и скорости оседания эритроцитов [9]. Левосторонняя локализация и легкая или средняя степень (стул менее 6 раз в сутки, отсутствие конституциональных симптомов и признаков высокой воспалительной активности) являются характеристиками наиболее частого варианта заболевания на момент постановки диагноза: на него приходится 40% случаев [10]. Актуальные руководства рекомендуют пероральную и/или местную 5-аминосалициловую кислоту (5-АСК; месаламин) в качестве препарата первой линии для индукционной и поддерживающей терапии ЯК легкой и средней степени, резервируя пероральные системные стероиды для пациентов с непереносимостью 5-АСК или недостаточным ответом на нее

[11]. Тем не менее, несмотря на эффективность пероральных кортикостероидов в индукции ремиссии, их использование ограничено хорошо известными нежелательными явлениями (НЯ) [12]. Поскольку цели терапии становятся всё более амбициозными, включая не только симптоматическую, но также эндоскопическую и гистологическую ремиссию [13], клиницистам жизненно важно оптимизировать применение доступных в настоящее время средств лечения и быстро выявлять пациентов, которым может быть полезен переход к более интенсивной терапии [14]. Целью этого обзора является выявление недостатков и проблем в лечении ЯК легкой и средней степени для разработки ключевых эффективных стратегий в помощь врачам в повседневной практике образца 2020 г.

2. Текущие рекомендации по лечению ЯК легкой и средней степени

Руководство Европейского общества по изучению болезни Крона и колита (ECCO) 2017 г. рекомендовало месаламин 1 г в суппозиториях один раз в сутки в качестве терапии первой линии по поводу проктита [11]. У пациентов с левосторонним или распространенным ЯК следует применять аminosалицилаты в клизмах в дозе ≥ 1 г/сут в комбинации с пероральным месаламином в дозе $\geq 2,4$ г/сут [11]. У пациентов без ответа на месаламин системные кортикостероиды традиционно считались подходящим вариантом терапии, несмотря на известные нежелательные эффекты стероидной терапии (например, нарушения настроения и сна, инфекции, сахарный диабет, артериальная гипертензия и нарушения со стороны костей) [11,15,16]. Для преодоления этого ограничения было предложено использование мультиматриксной системы доставки (ММХ) будесонида. ММХ — это технология доставки препарата, которая обеспечивает длительное и постоянное высвобождение активного вещества на всем протяжении толстой кишки [17]. Обнаружено, что будесонид ММХ эффективен и безопасен у пациентов с ЯК легкой и средней степени, в настоящее время его рекомендуют пациентам с левосторонним колитом легкой и средней степени и непереносимостью 5-АСК или рефрактерностью к ней [11]. Месаламин, в том числе в дозе 2 г/сут при пероральном применении и 3 г в неделю при ректальном, является основным средством поддерживающей терапии [11], цель которой состоит в обеспечении длительной клинической и эндоскопической бесстероидной ремиссии [11]. Пациентам с ранними или частыми рецидивами во время терапии 5-АСК или непереносимостью 5-АСК, или зависимостью от стероидов рекомендуют монотерапию тиопурином (азатиоприном или 6-меркаптопурином) в качестве поддерживающей терапии ЯК легкой и средней степени [11].

3. Недостатки и проблемы в лечении ЯК легкой или средней степени

Следует подчеркнуть, что цели терапии ЯК смещаются от заживления слизистой оболочки к гистологической ремиссии [18]. Эта цель должна быть реализована не только у пациентов с заболеванием средней или тяжелой степени, но также и у пациентов с легким течением ЯК [18]. Тиопурины обладают медленным механизмом действия, требующим нескольких недель для реализации терапевтического эффекта, оказывают ограниченное влияние на индукцию гистологической ремиссии у пациентов с ЯК, их применение характеризуется большим количеством серьезных НЯ (например, панкреатит, лимфома и немеланомный рак кожи) [19-21]. Такое соотношение риск/польза неприемлемо для пациентов с ЯК легкой и средней степени, что подвергает обоснованным сомнениям оправданность использования тиопуринов в этой ситуации. Тем не менее около половины пациентов не достигают стойкой ремиссии после оптимизации терапии 5-АСК и будесонидом [22]. Таким образом, иммуномодуляторы по-прежнему необходимы во избежание чрезмерного использования системных стероидов и для поддержания бесстероидной ремиссии [10]. Другой недостаток связан с наблюдением пациентов. В реальности многим пациентам с ЯК легкой и средней степени с целью мониторинга выполняют проктосигмоидоскопию, а не панколоноскопию. В исследовании Colombel и соавт. изучалась корреляцию между проктосигмоидоскопией и панколоноскопией в оценке активности эндоскопического поражения [23]. Обнаружена высокая степень корреляции между этими двумя процедурами при определении заживления слизистой оболочки как оценки Mayo = 0 ($k = 0,95$, $R = 0,95$). С другой стороны, при использовании более высокого порога (Mayo ≤ 1) проктосигмоидоскопия почти вдвое чаще устанавливала эндоскопическую ремиссию, чем панколоноскопия (14% по сравнению с 8%), что свидетельствует о диагностической переоценке ремиссии [23]. Этот вывод очень важен, поскольку неточная оценка может привести к недостаточному лечению и ухудшению исходов заболевания. По этой причине была выдвинута гипотеза, что для наблюдения пациентов с ЯК могут быть полезны неинвазивные маркеры, такие как фекальный кальпротектин (ФК), поскольку уровень последнего тесно связан с эндоскопической и гистологической активностью заболевания [24], а в рандомизированном исследовании Lasso и соавт. сравнивали исходы у пациентов с ЯК, прошедших

оптимизацию терапии 5-АСК, со стандартной терапией по уровням ФК [25]. Количество рецидивов в течение 18-месячного наблюдения у пациентов с ФК >300 мкг/г, которые продолжали получать стандартную терапию, было значимо больше по сравнению с пациентами, у которых выполнили оптимизацию дозы в экспериментальной группе (57,1% по сравнению с 28,6%, $p < 0,05$) [25]. Аналогичным образом, рандомизированное исследование Osterman и соавт. показало, что у пациентов, получавших высокие дозы 5-АСК (4,8 г/сут), имела место более высокая частота ремиссии с уровнем ФК <50 мкг/г по сравнению с пациентами, получавшими низкие дозы 5-АСК (2,4 г/сут) (26,9% по сравнению с 3,8%, $p = 0,0496$), т. е. измерение уровня ФК может быть полезно для улучшения оценки заболевания, позволяя избежать повторных эндоскопических исследований, которые плохо пациенты плохо переносят [26]. При этом такое измерение имеет некоторые ограничения ввиду отсутствия стандартизированных процедур, связанные с его выполнением, а также общепринятого граничного значения [27]. В этом контексте УЗИ кишечника может быть дополнением к измерению уровня ФК, поскольку это неинвазивный, недорогой и хорошо переносимый метод с высокой правильностью определения эндоскопической активности заболевания (чувствительность - 0,71, специфичность - 1,00) [28].

Отсутствие приверженности терапии — это еще один хорошо известный барьер при лечении пациентов с ЯК, поскольку оно обуславливает неблагоприятные долгосрочные исходы и приводит к увеличению затрат [29,30]. В нескольких исследованиях зарегистрирован повышенный риск клинического рецидива, колоректального рака и повышенные расходы на здравоохранение из-за отсутствия приверженности лечению [31–33]. Приверженность является проблемой для всех препаратов от ВЗК [34,35]. Shale и соавт. определили прием три раза в сутки и полную занятость как независимые факторы риска частичной приверженности лечению, обратив внимание на потребность в оптимизированных режимах поддерживающей терапии [36]. Систематический обзор, проведенный Кане и соавт., установил, что одной из основных причин отсутствия приверженности лечению [37] помимо сложных режимов дозирования и обременительного количества таблеток был страх перед побочными эффектами. Более того, возраст <40 лет также способствовал отсутствию приверженности [36,38], а местная терапия суппозиториями или клизмами с большей вероятностью сопровождалась отсутствием приверженности, чем пероральная терапия (68% по сравнению с 40%, $p = 0,001$, отношение шансов (ОШ) 0,25, доверительный интервал (ДИ): 0,11-0,60) [38]. Наконец, вариабельность медицинской практики среди общих гастроэнтерологов и экспертов по ВЗК представляет собой еще одно препятствие на пути оптимального лечения ЯК легкой и средней степени [39]. Большой опрос 700 гастроэнтерологов выявил некоторые расхождения между европейскими практическими рекомендациями [40]. Например, менее 50% гастроэнтерологов назначали комбинацию пероральной и местной 5-АСК при дистальном колите, а ежедневный прием месаламина рекомендовала примерно половина респондентов [40], т. е. по меньшей мере половина клиницистов не придерживалась рекомендаций в каждом из контекстов.

4. Ключевые стратегии улучшения лечения ЯК легкой и средней степени

4.1. Оптимизация терапии 5-АСК

4.1.1. Применение один раз в сутки (1 р/сут)

Данные по эффективности различных доз и лекарственных форм месаламина сведены в таблицу 1. Упрощение интервалов и режима дозирования препарата оказалось эффективной стратегией [41-44]. После рандомизации пациентов с ЯК для приема перорального месаламина с пролонгированным высвобождением 2 г 1 р/сут или 1 г 2 р/сут Dignass и соавт. зафиксировали лучшие частоту ремиссии (70,9% по сравнению с 58,9%, $p = 0,02$) и приверженность терапии согласно самооценке (измеряемой с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) длиной 100 мм) в первой группе (95,6 по сравнению с 93,8 мм, $p = 0,033$) [41]. Напротив, в метаанализе рандомизированных контролируемых исследований, включающих 738 пациентов, не обнаружено значимых различий в частоте ремиссии между применением 1 р/сут и традиционными схемами применения 5-АСК (относительный риск (RR) = 0,95, 95% ДИ: 0,82-1,10) [42]. Эти данные были подтверждены исследованием MOTUS, в котором прием месаламина с пролонгированным высвобождением 1 р/сут (4 г) был сопоставим с приемом 2 г два раза в сутки в индукции клинической и эндоскопической ремиссии, определяемой как индекс активности заболевания UC (UCDAI) <1 (52,1% по сравнению с 41,8%, $p = 0,14$) [43]. Несмотря на отсутствие лучшей приверженности приему 1 р/сут, пациенты лучше переносили 5-АСК в разовой дозе 4 г по сравнению с приемом несколько раз в сутки [43]. В соответствии с этими выводами D'Haens и соавт. показали, что применение месаламина в дозе 3,2 г 1 раз в сутки сравнимо с применением два раза в сутки в индукции клинической и эндоскопической ремиссии на неделе 8 (22,4% по сравнению с 24,6% соответственно; величина p для не меньшей

эффективности = 0,005) [44]. Неудивительно, что применение препарата один раз в сутки также было сопряжено с более высоким уровнем удовлетворенности пациентов по сравнению с приемом нескольких доз в сутки [44]. Было проведено многоцентровое рандомизированное исследование с активным контролем у 1023 пациентов с ЯК для определения не меньшей эффективности приема 5-АСК 1 р/сут по сравнению со стандартной схемой. Интересно, что в группе экспериментальной дозы зафиксирован такой же эффект по поддержанию клинической ремиссии, что и в контрольной группе (85,4% по сравнению с 85,4%, 95% ДИ: от -4,6 до 4,7), но в группе 1 р/сут большее количество участников по сравнению с группой 2 р/сут высказали удовлетворение после 12 месяцев терапии согласно опроснику для оценки удовлетворенности и предпочтений пациентов (58,3% по сравнению с 45,4%, $p = 0,117$) [45],

Таблица 1. Исследования, установившие эффективность различных доз и лекарственных форм месаламина у пациентов с язвенным колитом легкой и средней степени.

Автор (год)	Дизайн исследования	Количество пациентов	Группы исследования	Первичный исход	Результаты	Выводы
Dignass et al. (2009) [41]	Рандомизированное исследование не меньшей эффективности	362	5-АСК (2 г) 1 р/сут 5-АСК (1 г) 2 р/сут	Частота ремиссии через 1 год (оценка UCDAI <2)	70,9% 58,9% (p = 0,024)	Пероральный прием 5-АСК с пролонгированным высвобождением по 2 г один раз в сутки характеризуется лучшей частотой ремиссии
Flourie et al. (2013) [43]	Рандомизированное исследование не меньшей эффективности	206	5-АСК (4 г/сут) 1 р/сут + клизма 1 г/сут 5-АСК (4 г/сут) 2 р/сут + клизма 1 г/сут	Клиническая и эндоскопическая ремиссия на неделе 8 (оценка UCDAI <1)	52,1% 41,8% (p = 0,14)	В комбинации с клизмами с 5-АСК пероральная 5-АСК с пролонгированным высвобождением в дозе 4 г 1 р/сут настолько же эффективно индуцирует ремиссию, как и в дозе 2 г два раза в сутки
D'Haens et al. (2017) [44]	Рандомизированное исследование не меньшей эффективности	817	5-АСК (3,2 г) 1 р/сут 5-АСК (3,2 г) 2 р/сут	Клиническая и эндоскопическая ремиссия на неделе 8 (MCS ≤2 в отсутствие индивидуальных оценок >1)	22,4% 24,6% (p = 0,005)	Прием 5-АСК 3,2 мг 1 р/сут не уступает приему 2 р/сут
Sandborn et al. (2010) [45]	Рандомизированное исследование не меньшей эффективности	1023	5-АСК (1,6–2,4 г/сут) 1 р/сут 5-АСК (1,6–2,4 г/сут) 2 р/сут	Клиническая ремиссия (оценка SCCAI ≤2 баллов) в мес. 6	90,5% 91,8% (p = 0,05)	Прием 5-АСК с отсроченным высвобождением 1 р/сут настолько же эффективен в поддержании клинической ремиссии, как и прием 2 р/сут
Kamm et al. (2007) [46]	РКИ	343	5-АСК с ММХ 2,4 г/сут 1 р/сут 5-АСК с ММХ 4,8 г/сут 1 р/сут Пероральная 5-АСК с отсроченным высвобождением 2,4 г/сут (в 3 приема) Плацебо	Доля пациентов в состоянии клинической и эндоскопической ремиссии (модифицированная оценка UCDAI <1 с оценками ректального кровотечения и частоты стула 0 в отсутствие контактной кровоточивости слизистой оболочки со снижением оценки сигмоидоскопии более чем на 1 балл от исходного уровня) на неделе 8	40,5% (p = 0,01) 41,2% (p = 0,007) 32,6% (p = 0,124) 22,1%	5-АСК с ММХ в дозах 2,4 или 4,8 г 1 р/сут превосходит плацебо в индукции клинической и эндоскопической ремиссии
Lichtenstein et al. (2007) [47]	РКИ	280	5-АСК с ММХ 2,4 г/сут 2 р/сут 5-АСК с ММХ 4,8 г/сут 1 р/сут Плацебо	Клиническая и эндоскопическая ремиссия (модифицированная оценка UCDAI <1 с оценками ректального кровотечения и частоты стула 0 и снижением оценки сигмоидоскопии по меньшей мере на 1 балл) на неделе 8	34,1% (p < 0,01) 29,2% 12,9%	5-АСК с ММХ 2 р/сут и 1 р/сут эффективна в индукции клинической и эндоскопической ремиссии

Автор (год)	Дизайн исследования	Количество пациентов	Группы исследования	Первичный исход	Результаты	Выводы
Kane et al. (2012) [48]	Многоцентровое открытое исследование фазы IV	290	5-АСК с ММХ 2,4 г/сут 1 р/сут	Клинический рецидив (определяется как частота стула ≥ 4 /сут сверх нормальной у пациента с наличием любых из следующих симптомов: императивные позывы к дефекации, боль в животе или ректальное кровотечение) в мес. 6	23,5%	5-АСК с ММХ 2,4 г/сут 1 р/сут эффективен в поддержании состояния ремиссии
D'Albasio et al. (1997) [49]	РКИ	69	Таблетки (1,6 г/сут) и клизмы 5-АСК (4 г/100 мл) два раза в неделю 5-АСК (1,6 г/сут) и клизмы плацебо/два раза в неделю	Поддержание ремиссии (легкие симптомы и нормальный эндоскопический вид слизистой оболочки) в мес. 12	39% 69% ($p = 0,036$)	5-АСК, ежедневно принимаемая внутрь и периодически вводимая местно, может быть эффективнее изолированной пероральной терапии.
Yokoyama et al. (2007) [50]	РКИ	24	Группа клизм с 5-АСК в выходные дни (клизмы с 5-АСК в дозе 1 г в выходные дни плюс прием 5-АСК внутрь в дозе 3 г/сут в течение 7 дней) Группа ежедневной изолированной пероральной терапии 5-АСК (только прием 5-АСК внутрь в дозе 3 г/сут в течение 7 дней)	Частота рецидивов (≥ 6 баллов по индексу клинической активности и ≥ 3 по эндоскопическому индексу)	18,2% 76,9% (многофакторное HR: 0,19, 95% ДИ: 0,040,94)	Добавление клизм с 5-АСК в дозе 1 г по выходным к ежедневному приему 5-АСК внутрь в дозе 3 г в качестве поддерживающей терапии
Hanauer et al. (2007) [51]	РКИ	301	5-АСК 2,4 г/сут 5-АСК 4,8 г/сут	Общее улучшение (определяемое как полная ремиссия или ответ на терапию) от исходного уровня к неделе 6	57% 72% ($p = 0,0384$)	Доза 4,8 г/сут может повысить эффективность лечения у пациентов с заболеванием средней степени по сравнению с дозой 2,4 г/сут
Hanauer et al. (2005) [52]	РКИ	386	5-АСК 2,4 г/сут 5-АСК 4,8 г/сут	Общее улучшение (определяемое либо как полная ремиссия, либо как клинический ответ на терапию) от исходного уровня к неделе 6	59% 72% ($p = 0,036$)	Применение дозы 4,8 г/сут сопровождается значимо более высокой частотой общего улучшения у пациентов с заболеванием средней степени по сравнению с применением дозы 2,4 г/сут

Автор (год)	Дизайн исследования	Количество пациентов	Группы исследования	Первичный исход	Результаты	Выводы
Hiwatashi et al. (2011) [53]	РКИ	123	5-АСК 4 г/сут (в 2 приема) 5-АСК 2,25 г/сут (в 3 приема)	Оценка UCDAI до и после 8 недель лечения	3,0 (95% ДИ: от 3,8 до 2,3) 0,8 (95% ДИ: от -1,8 до 0,1)	Доза 4 г/сут приводит к значимо большему изменению оценки UCDAI по сравнению с дозой 2,25 г/сут
Pica et al. (2015) [54]	РКИ	112	5-АСК 4,8 г 5-АСК 2,4 г	Поддержание ремиссии (определяемое как отсутствие симптомов и эндоскопически подтвержденное отсутствие воспалительных изменений, типичных для активного ЯК) в мес. 12	75% 64,2% (p = 0,3)	Прием суточной доза месаламина 4,8 г приводит к повышению частоты достижения и увеличению продолжительности ремиссии по сравнению с приемом дозы 2,4 г у пациентов моложе 40 лет и/или пациентов с распространенным заболеванием

Сокращения: 2 р/сут - 2 раза в сутки; MCS - шкала клиники Мэйо; ОР- отношение рисков; МХ - мультиматриксная система; мес. - месяц; 1 р/сут - один раз в сутки; РКИ - рандомизированное контролируемое исследование; SCCAI - простой клинический индекс активности колита; ЯК - язвенный колит; UCDAI - индекс активности ЯК; нед - неделя; г - год; ДИ - доверительный интервал.

Месаламин с ММХ — это принимаемая 1 р/сут лекарственная форма, которая отсрочивает и пролонгирует высвобождение активного лекарственного средства на всем протяжении толстой кишки, потенциально приводя к улучшению приверженности лечению [55]. Эффективность 5-АСК с ММХ у пациентов с ЯК легкой и средней степени оценивали в двух рандомизированных исследованиях фазы III [46, 47]; Kamm и соавт. сообщили о значимо более высокой частоте клинической и эндоскопической ремиссии на неделе 8 в группах 5-АСК с ММХ 2,4 и 4,8 г/сут по сравнению с плацебо (40,5% и 41,2% по сравнению с 22,1%, с $p = 0,01$ и $p = 0,007$ соответственно) [46]. Lichtenstein и соавт. также выявили более высокую частоту клинической и эндоскопической ремиссии на неделе 8 у пациентов, получавших 5-АСК с ММХ 2,4 г два раза в сутки или 5-АСК с ММХ 4,8 г/сут, по сравнению с получавшими плацебо (34,1% и 29,2% по сравнению с 12,9% плацебо, $p < 0,01$) [47]. Говоря о приверженности терапии, стоит упомянуть, что в ходе открытого исследования фазы IV под названием SIMPLE (Strategies in maintenance for patients receiving long-term therapy — «стратегии долгосрочной поддерживающей терапии пациентов») почти 80% пациентов были на $\geq 80\%$ привержены применению месаламина с ММХ в течение 12 месяцев наблюдения [48]. Следует отметить, что у пациентов с приверженностью лечению $\geq 80\%$ имела место более низкая частота рецидивов заболевания через 6 и 12 месяцев по сравнению с пациентами с приверженностью лечению $< 80\%$ (20,6% и 31,2% по сравнению с 36,1% и 52,5%, с $p = 0,05$ и $p = 0,01$ соответственно) [48]. Кроме того, открытое проспективное исследование с участием 717 пациентов с активным ЯК легкой и средней степени показало, что применение 5-АСК с ММХ сопровождалось значимым улучшением сообщаемых пациентами исходов (PRO), измеряющих качество жизни, связанное со здоровьем (опросник состояния здоровья SF-12 верс. 2[®] и краткий опросник для пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника), и исходов, связанные с работой (опросник производительности труда и нарушений активности) ($p < 0,001$ для всех сравнений) [56].

4.1.2. Комбинация пероральной и ректальной форм 5-АСК

Роль комбинированной терапии пероральными и местными лекарственными формами 5-АСК требует уточнения [57]. Согласно последним европейским рекомендациям, местная монотерапия 5-АСК рекомендуется при проктите легкой и средней степени, тогда как комбинированная терапия является средством первой линии для достижения ремиссии при левостороннем и распространенном колите [11]. Важно отметить, что два рандомизированных контролируемых исследования показали, что комбинирование пероральной и ректальной форм 5-АСК было эффективной стратегией у пациентов с высоким риском рецидива во время поддерживающей терапии [49,50]. В итальянское исследование были включены пациенты с двумя или более рецидивами в предыдущем году; частота рецидивов составила 39% в группе комбинированного лечения по сравнению с 69% в группе, получавшей только пероральную 5-АСК ($p = 0,036$) [49]. В этом исследовании прием 5-АСК внутрь дополняли местным введением в субботу и воскресенье [49]. Yokoуama и соавт. также обнаружили более низкую частоту рецидивов в группе, получавшей оба препарата 5-АСК, чем в группе пероральной 5-АСК (18,2% по сравнению с 76,9% соответственно; многофакторное отношение рисков (HR) 0,19, 95% ДИ: 0,04-0,94) [50]. Систематический обзор этих двух исследований недавно подтвердил, что комбинированная терапия пероральной и местной 5-АСК превосходит пероральную монотерапию 5-АСК в поддержании ремиссии (RR 0,45 (0,20-0,97)) [39]. Итак, в виду того, что приверженность ректальному введению часто оказывается неоптимальной [38], периодическое введение местной лекарственной формы терапии представляется допустимым вариантом терапии, особенно у пациентов с высоким риском рецидива [48].

4.1.3. Повышение дозы 5-АСК

У пациентов с ЯК средней степени следует рассмотреть вопрос о применении более высоких доз (4,8 мг/сут), что было обосновано в исследованиях ASCEND I и II [51,52]. Hanauer и соавт. сравнивали эффективность и безопасность месаламина в дозах 4,8 г/сут и 2,4 г/сут. В ASCEND I у пациентов с ЯК средней степени, получавших месаламин в дозе 4,8 г/сут, было зарегистрировано более выраженное общее улучшение на неделе 6 по сравнению с пациентами, получавшими месаламин в дозе 2,4 г/сут (72% по сравнению с 57%, $p = 0,0384$) [51]. В ASCEND II лечение оказалось успешным у большего числа пациентов, получавших высокую дозу, по сравнению с пациентами, получавшими стандартную дозу (72% по сравнению с 59% соответственно, $p = 0,036$), а частота серьезных НЯ была сопоставима между двумя группами (1,4% по сравнению с 0,8%), т. е. удвоение дозы является эффективной и безопасной стратегией [52]. В соответствии с этими выводами более свежее исследование у пациентов с умеренной активным ЯК, получавших дозу 4 г/сут по сравнению с 2,25 г/сут в течение 8 недель, выявило большее улучшение оценки UCDAI в первой группе (изменение UCDAI на -3,0 (95% ДИ: от -3,8 до -2,3) по сравнению с -0,8 (95% ДИ: от -1,8 до 0,1)), позволяя предположить, что в этой подгруппе пациентов с самого начала можно рассматривать применение высоких доз месаламина

(≥ 4 г/сут) [53]. Экономическое исследование дополнительно поддержало использование двойной дозы 5-АСК у пациентов с ЯК средней степени из-за его общей экономической эффективности [58]. Используя аналитическую модель, Buckland и соавт. утверждали, что увеличение расходов на препараты при проведении 12-недельного курса лечения месаламином в высоких дозах (2474 фунта стерлингов по сравнению с 2382 фунтами стерлингов на пациента) перевешивалось экономией средств в других областях, таких как потенциальное уменьшение количества госпитализаций (20% по сравнению с 22%) [58]. Кокрейновский метаанализ поддерживающей терапии показал, что высокая доза месаламина (≥ 2 г/сут) может уменьшить количество рецидивов заболевания у пациентов с ЯК высокого риска (относительный риск (RR) 0,73, 95%: ДИ 0,60-0,89) [59]. В итальянском исследовании сравнивали две схемы дозирования перорального месаламина (4,8 и 2,4 г/сут) у пациентов с ЯК и как минимум 3 рецидивами в течение одного года [54]. Интересно, что между группами наблюдали значимые различия в частоте ремиссии на фоне поддерживающей терапии, особенно среди пациентов моложе 40 лет (90,5% по сравнению с 50%, $p = 0,0095$) и/или с распространенным заболеванием (90,9% по сравнению с 46,7%, $p = 0,0064$) [54]. Хотя данных мало, вероятно, что пациенты, которым для индукции ремиссии потребовались более высокие дозы пероральной 5-АСК, также могут получить пользу от этой дозы в рамках поддерживающей терапии [11, 60].

4.2. Внедрение Будесонида ММХ в терапевтический арсенал

Для решения проблемы токсичности системных кортикостероидов были разработаны новые стероидные препараты, такие как Будесонид ММХ [52]; технология ММХ позволяет активному веществу равномерно высвобождаться на протяжении толстой кишки [61], тем самым сводя к минимуму его всасывание в системный кровоток [62]. Эффективность и безопасность будесонида ММХ при ЯК легкой и средней степени впервые оценивали в рандомизированных контролируемых исследованиях CORE [63–65]. Будесонид ММХ 9 мг оказался значимо более эффективным, чем плацебо, в индукции клинической и эндоскопической ремиссии (17,9% по сравнению с 7,4%, $p = 0,0143$ в CORE I и 17,4% по сравнению с 4,5% в CORE II) [63,64]. Объединенный анализ безопасности и переносимости в 5 клинических исследованиях показал сходную частотуНЯ в трех группах лечения (27,1%, 24,8% и 23,9% у пациентов, получавших будесонид ММХ 9 мг, 6 мг или плацебо соответственно) [66]. Более того, применение этого стероида второго поколения не сопровождалось повышенной частотой побочных эффектов глюкокортикоидов по сравнению с плацебо (9,6% по сравнению с 9,8%) [66]. В другом исследовании изучали роль будесонида ММХ в качестве дополнительной терапии у пациентов с недостаточным контролем заболевания под действием перорального месаламина ($\geq 2,4$ г/сут в течение как минимум 6 недель) [67]. Пациентов рандомизировали для получения будесонида ММХ или плацебо; зарегистрированы значимые различия между группами лечения по частоте клинической и эндоскопической ремиссии (13% по сравнению с 7,5%, $p = 0,049$), только эндоскопической ремиссии (20% по сравнению с 12,3%, $p = 0,025$) и гистологической ремиссии (27% по сравнению с 17,5%, $p = 0,016$) через 8 недель [67]. Сетевой метаанализ 15 рандомизированных контролируемых исследований подтвердил эти выводы, показав, что будесонид ММХ 9 мг и месаламин $>2,4$ г/сут были эквивалентны в индукции клинической и эндоскопической ремиссии (OR = 0,97, 95% ДИ: 0,59–1,60) [68]. Кроме того, два обсервационных когортных исследования предоставили доказательные данные реальной клинической практики [69,70]. В ретроспективном многоцентровом исследовании у 82 пациентов с ЯК легкой и средней степени 50% пациентов, получавших будесонид ММХ, достигли клинической ремиссии, а еще у 9,8% наблюдалось клиническое улучшение [69]. Интересно, что большинство пациентов ($54/82 = 66\%$) получали будесонид ММХ в качестве дополнительного препарата, что позволяет обосновать целесообразность комбинированной терапии [69]. В многоцентровом проспективном исследовании Danese и соавт. у пациентов, получавших комбинированную терапию (когорты 1 и 2), зарегистрированы лучшие клинические исходы по сравнению с пациентами, получавших монотерапию будесонидом ММХ (когорты 3) [70]. Клиническая польза, определяемая как снижение оценки UCDAI более чем на 3 балла в конце лечения, была зафиксирована у 64,3%, 62,1% и 33,3% пациентов в когортах 1,2 и 3 соответственно [70]. Примечательно, что пациенты получали клиническую пользу независимо от сроков добавления будесонида ММХ после попытки оптимизации дозы 5-АСК [70]. Более того, получены обнадеживающие данные по безопасности: будесонид ММХ хорошо переносился,НЯ зарегистрированы менее чем у 25% пациентов [70]. Несмотря на эти многообещающие результаты (таблица 2), положение будесонида ММХ среди средств индукционной терапии остается спорным [71]. Согласно рекомендациям ЕССО, будесонид ММХ следует использовать при левостороннем колите после констатации неэффективности 5-АСК, тогда как Американская гастроэнтерологическая ассоциация (AGA) предлагает добавлять будесонид ММХ к лечению независимо от распространенности заболевания [60]. Основываясь на систематическом обзоре и сетевом метаанализе рандомизированных контролируемых исследований, подтверждающих

эффективность будесонида ММХ у пациентов с ЯК средней степени, его можно с полным основанием рассматривать в качестве средства терапии первой линии или после безуспешности оптимизации терапии 5-АСК.

Таблица 2. Исследования, установившие эффективность будесонида с мультиматриксной системой доставки (ММХ) у пациентов с язвенным колитом легкой и средней степени.

Автор (год)	Дизайн исследования	Количество пациентов	Группы исследования	Первичный исход	Результаты	Выводы
Sandborn et al. (2012) [63]	РКИ	509	Будесонид ММХ 9 мг Будесонид 6 мг Месаламин 2,4 г Плацебо	Комбинированная клинико-эндоскопическая ремиссия (оценка UCDAI ≤ 1 балла с подоценками ректального кровотечения и частоты стула 0, отсутствием контактной кровоточивости слизистой оболочки при колоноскопии и снижением эндоскопической оценки на ≥ 1 балл) на неделе 8	17,9% ($p = 0,0143$) 13,2% ($p = 0,1393$) 12,1% ($p = 0,2200$) 7,4%	Будесонид с ММХ 9 мг безопасен и более эффективен, чем плацебо, в достижении ремиссии
Travis et al. (2014) [64]	РКИ	410	Будесонид ММХ 9 мг Будесонид ММХ 6 мг Будесонид 9 мг Плацебо	Комбинированная клинико-эндоскопическая ремиссия (оценка UCDAI ≤ 1 с оценкой ректального кровотечения 0, оценкой частоты стула 0, оценкой внешнего вида слизистой оболочки 0 и снижением эндоскопической оценки на ≥ 1 балл) на неделе 8	17,4% ($p = 0,0047$) 8,3% ($p > 0,05$) 12,6% ($p = 0,0481$) 4,5%	Будесонид с ММХ 9 мг безопасен и более эффективен, чем плацебо, в индукции комбинированной клинико-эндоскопической ремиссии
Rubin et al. (2017) [67]	РКИ	510	Будесонид ММХ 9 мг Плацебо	Комбинированная клинико-эндоскопическая ремиссия (оценка UCDAI ≤ 1 с оценками по подшкалам ректального кровотечения, частоты стула и внешнего вида слизистой оболочки 0) на неделе 8	13,0% ($p = 0,049$) 7,5%	Будесонид с ММХ безопасен и эффективен в индукции клинической и эндоскопической ремиссии ЯК легкой и средней степени, резистентного к пероральной терапии месаламином
Maconi et al. (2019) [69]	Ретроспективное когортное исследование	82	Будесонид ММХ	Клиническая ремиссия (pMauro от 0 до 1 с подоценкой ректального кровотечения = 0) в мес. 2	50%	Будесонид с ММХ безопасен и эффективен у пациентов с низкой активностью заболевания
Danese et al. (2019) [70]	Проспективное когортное исследование	326	Когорта 1: будесонид ММХ + 5-АСК по меньшей мере через 14 дней после повышения дозы/оптимизации терапии 5-АСК Когорта 2: будесонид ММХ + 5-АСК в пределах 14 дней после повышения дозы/оптимизации терапии 5-АСК или без изменения дозы 5-АСК Когорта 3: будесонид ММХ в режиме монотерапии	Клиническая польза (снижение оценки по клинической подшкале UCDAI на ≥ 3 балла) в конце индукционной терапии	64,3% ($p = 0,0096$) 62,1% 33,3%	Будесонид безопасен и хорошо переносится примерно 60% пациентами с ЯК легкой и средней степени в реальной клинической практике

Сокращения: ММХ - мультиматриксная система; мес. - месяц; pMauro - частичная шкала клиники Мэйо; РКТ - рандомизированное контролируемое исследование, ЯК - язвенный колит; UCDAI - индекс активности ЯК; нед. - неделя.

4.3. Стратификация пациентов для более раннего вмешательства

Цели терапии ВЗК сместились от контроля симптомов к стратегии «лечение до достижения цели» [72], задачами которой считается не только клиническая ремиссия, но также эндоскопическое и гистологическое заживление [73]. Подавление активного воспаления на ранней стадии составляет неотъемлемую часть подхода «лечение до достижения цели», который включает выбор начальной терапии в соответствии с риском прогрессирования, оценку исходных характеристик заболевания, мониторинг прогресса и оптимизацию лечения для достижения согласованные цели (рисунок 1) [72]. Этот новый клинический сценарий требует быстрого начала индивидуализированного лечения на ранних стадиях заболевания для предотвращения необратимого повреждения кишечника и для улучшения долгосрочных результатов [74].

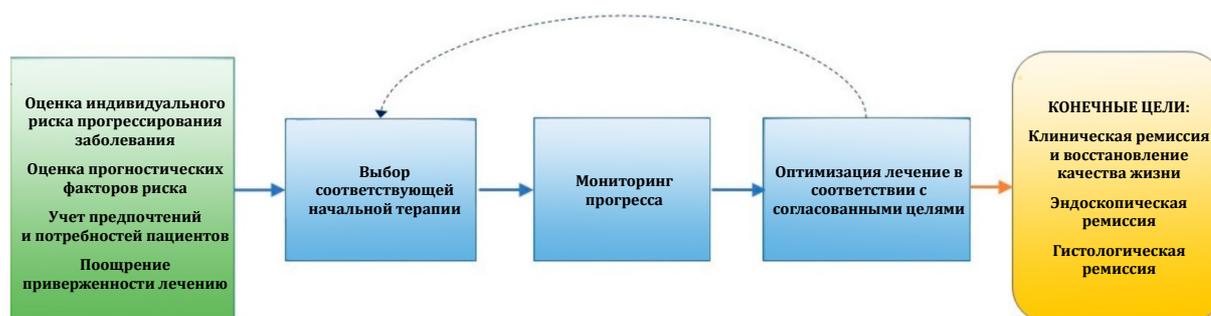


Рисунок 1. Шаги, которые необходимо предпринять для достижения эволюционирующих терапевтических целей в рамках подхода «лечение до достижения цели».

Следует отметить, что большинство врачей считает ЯК менее прогрессирующим заболеванием по сравнению с болезнью Крона, что объясняет нежелание применять более эффективные средства лечения на ранних этапах заболевания и риск недостаточного лечения [75,76]. Следовательно, отбор пациентов, которые подвержены риску прогрессирования заболевания, и надлежащее лечение приобретают решающее значение [77]. Среди пациентов с ЯК средней степени следует обращать особое внимание на лиц с факторами неблагоприятного прогноза и тех, кто может получить пользу от более интенсивной начальной терапии [78]. Предикторами более агрессивного течения заболевания являются молодой возраст на момент постановки диагноза, распространенный характер заболевания, внекишечные проявления, наличие эндоскопических признаков активности заболевания (например, язвы) и повышение уровней воспалительных биомаркеров (ФК и С-реактивный белок) [60,79]. Пациентам с наличием нескольких «красных флажков» может быть показано раннее назначение биологических препаратов для профилактики неблагоприятных исходов и прогрессирования заболевания. Интересно, что программа UC Clinical Care Pathway предложила использовать биологические препараты в качестве терапии первой линии не только у пациентов с высокой активностью заболевания, но и у пациентов с умеренной активностью, подверженных высокому риску колэктомии, поощряя гибкий и персонализированный подход к принятию решений относительно терапии [80]. Соответственно, мы предлагаем рассматривать более раннее введение в схему терапии биологических и низкомолекулярных препаратов отдельно в каждом конкретном случае, полагаясь на тщательную оценку как факторов неблагоприятного прогноза на момент постановки диагноза, так и потенциальных рисков избыточного лечения и НЯ. Хотя следует основывать решения на индивидуальном подходе и необходимы более сложные инструменты в их поддержку, модификация естественного течения заболевания и сохранение функции кишечника должны быть неизменным ориентиром в выборе терапии.

4.4. Совместное принятие решений и участие в нем пациентов

Совместное принятие решений врачами и пациентами было предложено в качестве эффективной стратегии повышения приверженности пациентов лечению, их удовлетворенности и качества жизни [81]. Такое совместное принятие решений с учетом убеждений и опасений пациента относительно здоровья является неотъемлемой частью индивидуализированного подхода к терапии [82]. Проспективное исследование Pedersen и соавт. включало 95 пациентов с ЯК с отсутствием приверженности предшествующей ректальной и/или пероральной терапии 5-АСК или ее непереносимостью с целью оценки индивидуализированного подхода к лечению 5-АСК, управляемого самими пациентами [83]. Дозировку и продолжительность лечения индивидуализировали, используя веб-подход, который позволял проводить субъективный и объективный мониторинг [83]. Интересно, что приверженность лечению была высокой (исходное медианное значение по ВАШ - 80 по сравнению с 100 мм в конце исследования, $p = 0,001$), а

активность заболевания значительно снижалась в краткосрочной перспективе (общая оценка бремени воспаления (TIBS) 6,7 по сравнению с 2,4, $p = 0,001$) [83]. В другом рандомизированном контролируемом исследовании сравнивали стандартную терапию со стратегией повышения приверженности, которая включала обучение и мотивацию пациентов с ЯК вместе с практическими напоминаниями и вариантами упрощения режима дозирования [84]. В группе индивидуализированного лечения приверженность была значительно выше, чем в контрольной группе (76% по сравнению с 32%, $p < 0,001$) [84]. Это исследование подтвердило гипотезу о том, что расширение возможностей пациентов за счет обучения и более глубокого понимания инструкций по надлежащему применению препаратов наряду с повышением осведомленности о вероятных последствиях несоблюдения режима лечения значительно улучшает приверженность пациентов терапии [85]. В соответствии с этим в 2018 г. международная группа экспертов пришла к консенсусу, что активное участие пациентов в лечении заболевания имеет высокую ценность [86], а рекомендации AGA включили возможность для пациентов с ЯК легкой или средней степени выбирать пероральную 5-АСК вместо ректальной [60].

5. Предлагаемый алгоритм для практического руководства

Основываясь на совокупности доказательных данных, мы считаем, что пришло время пересмотреть существующие алгоритмы лечения ЯК легкой и средней степени в сторону их индивидуализации (рисунок 2). Пациентам с ЯК легкой степени следует рекомендовать 5-АСК в качестве терапии первой линии, а схемы лечения должны зависеть от распространенности заболевания и соответствовать международным руководствам [11,60]. Чтобы улучшить приверженность, решения о лечении должны определяться предпочтениями пациента, например, в виде выбора приема 1 р/сут или пероральной терапии, если пациент не приемлет суппозитории и клизмы [37]. При лечении пациентов с заболеванием средней степени на момент постановки диагноза следует провести быструю оценку прогностических факторов [78]. У пациентов с низким риском колэктомии рациональная стратегия терапии включает применение высоких доз месаламина (≥ 4 г/сут) или будесонида ММХ с 5-АСК независимо от распространенности заболевания. Выбор между этими двумя стратегиями может быть основан на их переносимости пациентами, поскольку недавний сетевой метаанализ исследований индукционной терапии показал, что пациенты лучше переносят высокие дозы месаламина, чем будесонид ММХ [14]. Хотя необходимы дальнейшие исследования места будесонида ММХ в индукционной терапии, этот кортикостероид второго поколения может быть действенным не только в качестве средства дополнительной терапии, но и в качестве препарата первой линии в комбинации с 5-АСК [14]. У пациентов с отсутствием ответа на будесонид ММХ или пациентов с ЯК средней степени и факторами неблагоприятного прогноза может быть целесообразно назначение системных кортикостероидов несмотря на плохой профиль безопасности [87]. Следует обратить внимание на вредные и грозные последствия неправильного применения системных стероидов. Чтобы разорвать порочный круг повторяющегося назначения и отмены стероидов, который не является подходящим способом коррекции воспалительного бремени заболевания, рекомендуемая схема применения системных кортикостероидов должна включать прием преднизолона 40 мг/сут (или иного кортикостероида в эквивалентной дозе) 1 неделю со снижением суточной дозы на 5 мг каждую неделю и длительностью лечения не более 8 недель. В то же время следует избегать более коротких курсов (< 3 недель) и неэффективных доз преднизолона (≤ 15 мг/сут) [11]. Может быть оправдано выявление подгруппы пациентов с ЯК средней степени, способных получить пользу от раннего проведения биологической терапии; ожидается получение доказательных данных по раннему применению биологических и/или низкомолекулярных препаратов для лечения ЯК [18]. Эффективной стратегией поддерживающего лечения ЯК легкой степени является стандартная местная терапия 5-АСК в дозе 3 г/нед и пероральная терапия 5-АСК в дозе 2 г/сут [11]. У пациентов с заболеванием легкой или средней степени и высоким риском прогрессирования или рецидива первоначально следует рассматривать высокие дозы месаламина (> 2 г/сут) с ректальным введением 5-АСК или без него, при этом биологические или низкомолекулярные препараты могут быть допустимым вариантом терапии второй линии при неэффективности 5-АСК. Эта гипотеза соответствует хорошо зарекомендовавшей себя стратегии «сверху вниз» и может привести к достижению более амбициозных целей контроля заболевания, уже наблюдаемому у пациентов с заболеванием средней и тяжелой степени [88].

Кроме того, пациентам, с рецидивом на фоне терапии 5-АСК и пациентам с зависимостью от стероидов, по-прежнему рекомендуются тиопурины в качестве средств поддерживающей терапии ввиду их стероид-сберегающих свойств [11]. Их также можно использовать в качестве компонента комбинированной терапии с антагонистами фактора некроза опухолей (ФНО) для снижения иммуногенности последних и повышения вероятности ответа в краткосрочной перспективе [89]. Однако, как упоминалось выше, на использование тиопуринов влияет их ограниченный

терапевтический эффект и хорошо известная токсичность, поэтому с появлением новых эффективных биологических и низкомолекулярных препаратов положение тиопуринов в терапевтическом алгоритме может измениться [90].

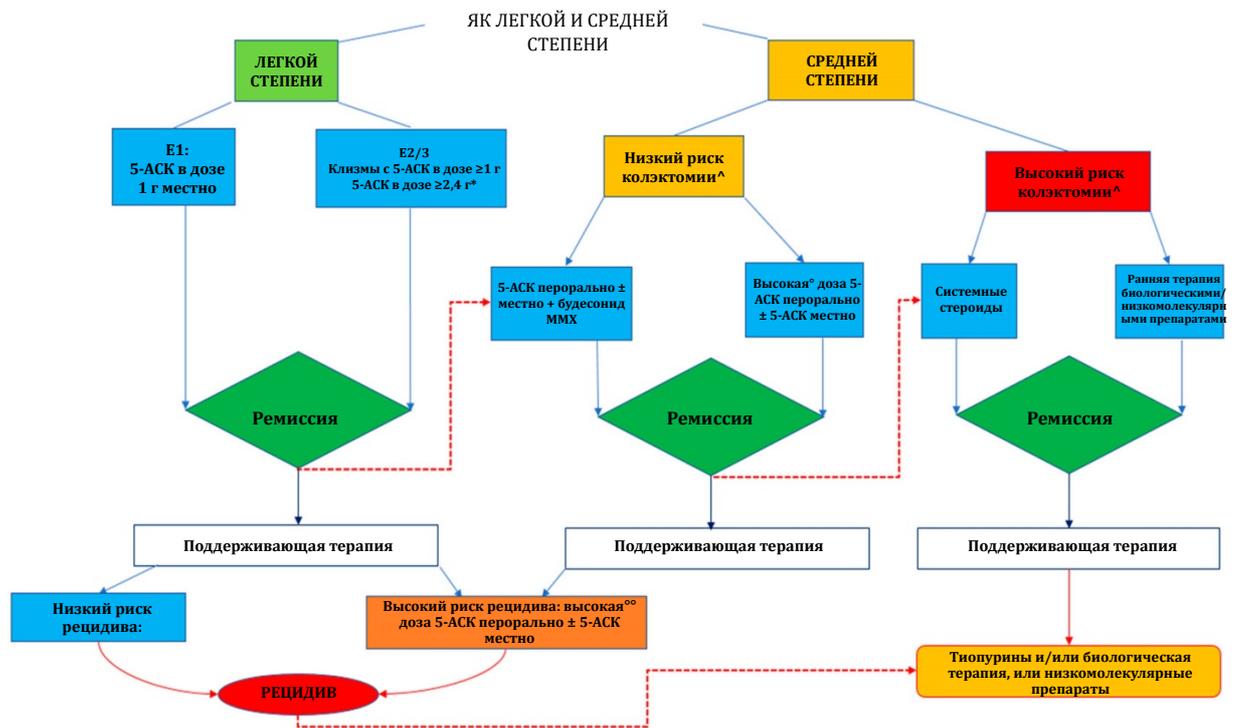


Рисунок 2. Предлагаемый алгоритм ведения ЯК легкой и средней степени. *: применение 1 р/сут и использование месаламина с ММХ являются ценными вариантами терапии. ^: с учетом прогностических факторов: молодой возраст на момент постановки диагноза, распространенный характер заболевания, внекишечные проявления, наличие эндоскопических признаков активности заболевания (например, язвы) и повышение уровней воспалительных биомаркеров. °: ≥ 4 г/сут; °°: > 2 г/сут.

6. Выводы

Отсутствие приверженности лечению, побочные эффекты системных стероидов и вариабельность врачебной практики представляют собой барьеры на пути оптимального терапевтического лечения пациентов с ЯК легкой и средней степени. Следует уделять больше внимания наблюдению этих пациентов, которое должно включать выполнение не только панколоноскопии, но и неинвазивных тестов, таких как определение уровня ФК и УЗИ кишечника. Несомненно, обоснованы индивидуальные решения с учетом прогностических факторов и потребностей конкретных пациентов. Кроме того, следует регулярно проводить оптимизацию терапии 5-АСК; необходимо помнить, что схема приема 1 р/сут может улучшить приверженность пациента лечению. Еще у пациентов с высоким риском рецидива во время поддерживающей терапии следует рассмотреть возможность комбинирования пероральной и местной терапии или удвоения дозы месаламина, при этом внедрение будесонида ММХ в терапевтический арсенал представляет собой действенный вариант индукции клинической ремиссии. В заключение стоит отметить, что для определения того, следует ли включать биологические и низкомолекулярные препараты в схему терапии для реализации эволюционирующих целей лечения, необходимы исследования их эффективности и безопасности у пациентов с ЯК средней степени.

Вклад авторов: S.D. предложил исследование. V.S. и F.D. написали статью. V.S. создала таблицы и рисунки. G.F., L.P.-B., K.P. и S.D. рецензировали содержание статьи. Все авторы обсудили результаты и внесли свой вклад в окончательную версию рукописи. Все авторы прочитали и согласовали опубликованную версию рукописи.

Финансирование: это исследование не получало внешнего финансирования.

Конфликт интересов: V.S. заявляет об отсутствии конфликта интересов. F.D. заявляет об отсутствии конфликта интересов. G.F. был консультантом и членом консультативных советов компаний MSD, Takeda Pharmaceuticals, Abb Vie, Pfizer, Celltrion, Amgen, Sandoz, Samsung и Janssen Pharmaceuticals. K.P. является сотрудником компании Ferring и может владеть акциями. L.P.-B. выступал докладчиком, консультантом и членом консультативного совета компаний Merck, AbbVie, Janssen, Genentech, Mitsubishi, Ferring, Norgine, Tillots, Vifor, Hospira/Pfizer, Celltrion, Takeda, Biogaran, Boehringer-Ingelheim, Lilly, HAC Pharma, Index Pharmaceuticals, Amgen, Sandoz, Forward Pharma GmbH, Celgene, Biogen, Lycera, Samsung Bioepis и Theravance. S.D. выступал докладчиком, консультантом и членом консультативного совета компаний Schering-Plough, AbbVie, MSD, UCB Pharma, Ferring, Cellerix, Millenium Takeda, Nycomed, Pharmacosmos, Actelion, Alphawasserman, Genentech, Grunenthal, izer, Astra Zeneca, Novo Nordisk, Cosmo Pharmaceuticals, Vifor, Johnson & Johnson, Nikkiso Europe GmbH и Theravance.