

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

Щукина О.Б.<sup>1,2</sup>, Харитонов А.Г.<sup>2</sup>

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

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

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

Shchukina O.B.<sup>1,2</sup>, Kharitonov A.G.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (St. Petersburg, Russia)

<sup>2</sup> 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 мультиматриксной 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 болезни 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 ЕССО третиного 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 ММХ) продемонстрировал эффективность в двух схожих по дизайну клинических исследованиях (CORE I и CORE II). В протоколе CORE I будесонид ММХ 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  $\leq 1$  (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 ММХ 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 (будесонид ММХ 9 мг, будесонид ММХ 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 ММХ 9 мг и плацебо была статистически достоверной (ОШ=4,49; ДИ 95% 1.47–13.72;  $p=0,0047$ ). В группе пациентов, получавших будесонид ММХ 9 мг, гистологическое заживление отмечалось достоверно чаще, чем среди больших групп плацебо (16,5% против 6,7%;  $p=0,0361$ ). Дополнительный анализ исследования CORE II показал, что при лечении будесонидом ММХ 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 ММХ 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 ММХ 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 ММХ 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 ММХ 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 ММХ и плацебо при распространенном колите (9,4% и 3,3%, соответственно;  $p=0,15$ ).

Дальнейшее исследование 3b фазы (CONTRIBUTE) было посвящено изучению эффективности будесонида ММХ у пациентов с ЯК, ранее не ответивших на терапию месалазином в дозе  $\geq 2,4$  г/сутки в течение 6 недель [24]. Пациенты-неответчики были рандомизированы в 2 группы: одни (230 человек) получали будесонид ММХ 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 ММХ 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, проведенный М. Е. Sherlock и соавторами в 2015, суммировал имеющиеся сведения об эффективности будесонида ММХ при легкой/умеренной активности левостороннего/распространенного ЯК [18]. У этих больных:

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

На основании вышеперечисленных данных Консенсус ECCO по диагностике и лечению ЯК в положении 11D рекомендует использовать будесонид ММХ в дозе 9 мг/сутки у больных левосторонним колитом низкой/умеренной активности при неэффективности/непереносимости месалазина [11]. В отношении распространенного ЯК требуются дополнительные рандомизированные исследования.

Оценка безопасности применения месалазина ММХ по результатам проведенных рандомизированных исследований показала, что нежелательные явления (НЯ) встречались одинаково часто в группах 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 приемом ГКС, не превышала 10% как среди пациентов, 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 минимальном влиянии будесонида ММХ на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось [25].

Опираясь на результаты проведенных клинических исследований, S. Danese и соавторы в 2017 году предложили следующий алгоритм лечения больных с легким/среднетяжелым обострением заболевания (рисунок 1):

1. Препараты месалазина в адекватной дозе и лекарственной 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, увеличение эффективности лечения ЯК будесонидом ММХ (Кортиментом) может быть достигнуто тщательным отбором пациентов. При назначении этого препарата, помимо протяженности поражения толстой кишки, следует учитывать уровень системного воспалительного процесса и коморбидность.

Мы предлагаем следующие критерии назначения 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 наличие у больного сопутствующей патологии.

## Литература | Reference

1. *Burisch 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., Шельгин 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.  
*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.
13. *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.
14. *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.
15. *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.
16. *Katz S.* The practical use of corticosteroids in the treatment of inflammatory bowel disease // *Pract Gastroenterol.* – 2005. – Vol.29. – P. 14–25.
17. *Brattsand R.* Overview of newer glucocorticosteroid preparations for inflammatory bowel disease // *Can J Gastroenterol.* – 1990. – Vol.4. – P. 407–414.
18. *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.
19. *Brunner M., Ziegler S., Di Stefano 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.
20. *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.
21. *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.
22. *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.
23. *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.
24. *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.
25. *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.
26. *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:

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