

И.Г. БАКУЛИН, д.м.н., профессор, М.И. СКАЛИНСКАЯ, к.м.н., Е.В. СКАЗЫВАЕВА

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

МЕСТО МЕСАЛАЗИНА

В ТЕРАПИИ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

Препараты 5-аминосалициловой кислоты (месалазин) используются в качестве терапии первой линии для индукции ремиссии при минимальной активности ЯК и как приоритетные препараты для противорецидивной терапии пациентов с ЯК и включены в российские рекомендации по терапии колита легкой и умеренной активности. Выбор препарата и его формы требует индивидуального подхода, должен основываться на протяженности ЯК, активности воспалительного процесса на момент принятия решения о терапии, профиле безопасности препарата, эффективности и переносимости.

Ключевые слова: язвенный колит, месалазин, 5-аминосалициловая кислота, индукция ремиссии, противорецидивная терапия.

I.G. BAKULIN, MD, Prof., M.I. SKALINSKAYA, PhD in medicine, E.V. SKAZYVAEVA

Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Saint-Petersburg

MESALAZINE PLACE IN THERAPY OF ULCERATIVE COLITIS

Preparations of 5-aminosalicylic acid (Mesalazine) are used as the first-line therapy to induce remission if the UC activity is minimal and as the priority drugs for anti-recurrence therapy of patients with UC and are included in the Russian recommendations on the therapy of the colitis of the slight and moderate activity. The choice of the drug and its form requires individual approach, it must be based on the UC duration, activity of the inflammatory process as of the moment of the treatment decision taking, the drug safety profile, its effectiveness and tolerability.

Keywords: ulcerous colitis, Mesalazine, 5-aminosalicylic acid, remission induction, anti-recurrence therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Язвенный колит (ЯК) является одной из форм воспалительных заболеваний кишечника, характеризующейся наличием патологического процесса в слизистой оболочке толстой кишки. Процесс воспаления при ЯК может иметь различную протяженность: затрагивать только прямую кишку, левые отделы толстой кишки, а также распространяться тотально на всем ее протяжении. Классические симптомы ЯК включают диарею и/или ложные позывы с кровью, тенезмы и императивные позывы на дефекацию, а также ночную дефекацию [1, 8].

В качестве терапии первой линии для пациентов с легкой или умеренной активностью ЯК наиболее часто используется месалазин – препарат 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК). К важным особенностям механизма действия месалазина относят его ингибирующее воздействие на циклооксигеназу и липоксигеназу, что приводит к уменьшению образования провоспалительных простагландинов и лейкотриенов. Кроме того, 5-АСК обладает антиоксидантными свойствами, что играет роль в ингибировании активации и пролиферации Т-клеток [2–5].

Так, по данным Регистра Северо-Западного центра воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), который динамически ведется нами на базе ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, среди зарегистрированных 722 больных с ВЗК – 463 человека с диагнозом ЯК (64,1%) (рис. 1).

В структуре группы пациентов с ЯК 3,5% больных находятся в ремиссии, 34,8% имеют минимальную активность заболевания и 48,3% – умеренную активность (рис. 2). Таким образом, более 2/3 пациентов с ЯК, находящихся на учете в Северо-Западном центре ВЗК, представляют

собой целевую группу для терапии преимущественно препаратами 5-АСК с целью как индукции, так и для поддержания ремиссии заболевания.

ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ЯК

Целями терапии пациента с ЯК является достижение бесстероидной ремиссии, профилактика осложнений, предупреждение возможности хирургического лечения, канцеропревенция, повышение качества жизни.

Схемы терапии ЯК поэтапно отражены в российских рекомендациях [8]. Так, при язвенном проктите легкой и среднетяжелой атаки терапией первой линии для индукции ремиссии являются ректальные формы месалазина, при их неэффективности рекомендуется использование ректальных форм стероидов (будесонид, преднизолон). При неэффективности терапии первой линии для индукции ремиссии используются системные глюкокортикостероиды (ГКС). При этом целесообразна их комбинация с такими иммуносупрессорами, как азатиоприн или 6-меркаптопурин [8].

При тяжелой атаке язвенного проктита рекомендовано в качестве терапии линии начинать с системных ГКС в сочетании с ректальными формами месалазина или стероидов.

При ЯК с левосторонней локализацией или распространенном при легкой атаке терапия первой линии – это комбинация пероральной и ректальной форм аминосалицилатов, при отсутствии ответа назначается комбинация пероральной и ректальной форм топических стероидов. И в случае неудачи терапии таковыми комбинациями прибегают к назначению системных ГКС [8].

При среднетяжелой атаке распространенного и левостороннего ЯК терапией первой линии также являются

препараты 5-АСК в комбинации пероральных и ректальных форм, в случае неэффективности – прибегают к топическим (будесонид с ММХ-технологией) или системным ГКС в комбинации с иммуносупрессорами (азатиоприном или 6-меркаптопурином). При отсутствии ответа на терапию препаратами выбора становятся генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) – антитела к ФНО или антиинтегриновые.

При тяжелой атаке распространенного или левостороннего ЯК терапия выбора – парентеральное введение ГКС с последующим назначением их per os. При отсутствии ответа в течение 2 недель прибегают к так называемой терапии «спасения», препаратами которой являются инфликсимаб и циклоспорин А. При отсутствии ответа на вторую инфузию инфликсимаба или на введение циклоспорина в течение 7 дней решается вопрос о хирургическом способе лечения [8].

При достижении ремиссии ЯК, больному должна быть назначена поддерживающая терапия сроком не менее 2 лет. В качестве противорецидивной терапии в случае язвенного проктита назначаются ректальные формы месалазина, а при ремиссии, индуцированной ГКС, возможно применение в качестве противорецидивной терапии и иммуносупрессоров – азатиоприна, 6-меркаптопурина [8].

При левостороннем и распространенном поражении препаратом выбора при проведении противорецидивной терапии является пероральный прием месалазина, при этом дополнительное введение месалазина ректально увеличивает вероятность долгосрочной ремиссии.

При ремиссии, индуцированной системными ГКС, противорецидивной терапией будут иммуносупрессоры (азатиоприн, 6-меркаптопурин), применение которых также обоснованно при пролонгированной терапии ГИБП в качестве поддерживающей терапии.

Таким образом, монотерапия месалазином для индукции ремиссии допустима лишь при невысокой активности заболевания, в остальных случаях (умеренная активность и высокая активность колита) в качестве индукционной терапии используются системные ГКС. Для противореци-

дивной терапии в случае ремиссии, достигнутой на фоне приема 5-АСК, либо системных ГКС, месалазины являются препаратами первой линии. При любой локализации ЯК рекомендованы ректальные формы 5-АСК [9].

ПРЕПАРАТЫ МЕСАЛАЗИНА И ИХ ТОЧКА ПРИЛОЖЕНИЯ

Препараты месалазина являются основой для терапии ЯК. Пероральные формы месалазина доказали свою эффективность как в индукции, так и в поддержании ремиссии у пациентов с ЯК и включены в рекомендации по терапии колита легкой и умеренной активности.

При пероральном приеме месалазин в большей степени абсорбируется в тонкой кишке, и лишь незначительная его часть поступает в интактном виде в толстую кишку, поэтому для адекватной терапии должно быть использовано сочетание пероральной и ректальной формы месалазина в виде свечей, клизм, пены. Именно на ректальные формы месалазина, как в виде монотерапии при проктитах, так и в комбинированном варианте при тотальном и левостороннем поражении толстой кишки, сделан акцент в международных и российских рекомендациях по терапии ЯК.

Дифференцированный подход к ведению пациентов с ЯК диктует необходимость принимать во внимание продолжительность процесса, очередность и активность текущей атаки, длительность анамнеза, наличие внекишечных проявлений, риски кишечных осложнений [2, 8].

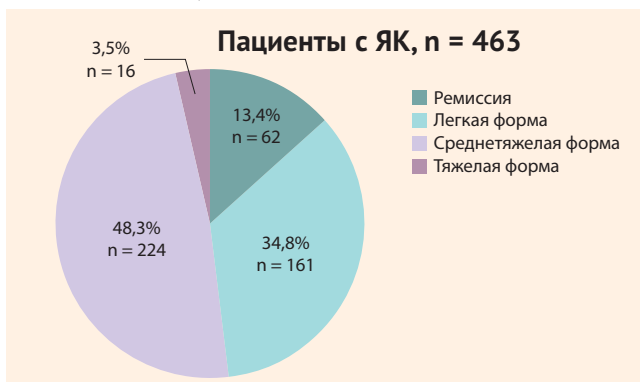
Месалазин оказывает терапевтический эффект путем локальной топической активности в слизистой оболочке кишки, то есть эффект достигается только при достижении молекулой поврежденной слизистой со стороны просвета кишки [6, 7].

Следовательно, основная цель различных фармакологических форм месалазина заключается в оптимизации доставки действующего вещества в пораженные отделы, минимизации системной абсорбции, что способствует максимальной терапевтической эффективности при минимально возможной дозе, снижая тем самым побочные эффекты.

Рисунок 1. Данные Северо-Западного регистра ВЗК: распределение больных ВЗК по диагнозу (данные на сентябрь 2017 г.)



Рисунок 2. Данные Северо-Западного регистра ВЗК: распределение пациентов с ЯК по активности (данные на сентябрь 2017 г.)



В настоящее время существуют три пероральные формы аminosалицилатов: это 5-АСК в оболочке из акрилового полимера – зудрагита L, наличие которой дает возможность pH-зависимого высвобождения; 5-АСК в этилцеллюлозной оболочке, обеспечивающей высвобождение «по времени», и азо-связанные пролекарства.

Азо-связанные пролекарства содержат молекулу месалазина, связывающуюся через азо-соединение с молекулой транспортером – сульфациридином. Поскольку активный месалазин высвобождается после расщепления азо-связи азоредуктаза-содержащими бактериями в толстой кишке, предотвращается его абсорбция в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Именно системная абсорбция сульфациридина и является ответственной за большинство побочных эффектов, связанных с приемом такой формы 5-аминосалициловой кислоты.

Побочные эффекты при применении «чистого» месалазина редки, но тем не менее в их число входят возможность повышения печеночных ферментов, кожные экзантемы, диарея, развитие панкреатита, интерстициального нефрита, это также нужно учитывать при назначении.

На сегодняшний день аminosалицилаты, и в частности «чистый месалазин», являются наиболее исследованными молекулами в терапии ЯК, имея историю более чем 75 лет применения азо-соединений (сульфасалазина) и 30 лет, если говорить об очищенной молекуле месалазина.

В последние годы «новыми» считают ретардные формы месалазина, среди которых выделяют гранулы с двойным способом высвобождения (pH-зависимое растворение внешней оболочки в сочетании с пролонгированным высвобождением из ядра); мультиматричную систему, обеспечивающую pH-зависимое растворение внешней оболочки с пролонгированным высвобождением вещества; высвобождение «по времени» из микропеллет с покрытием из этилцеллюлозы.

Именно создание форм препаратов с возможностью замедленного высвобождения активной молекулы позволяет увеличить дозу вещества в одной единице и, соответственно, временной интервал между приемами без снижения уровня сывороточной концентрации. Все это, безусловно, направлено на единую цель, а именно на увеличение комплаенса пациента, его приверженность к терапии благодаря уменьшению кратности приема и количества субъединиц вещества на один прием [10].

pH-зависимая форма месалазина благодаря покрытию из зудрагита L обеспечивает тропность лекарственного средства к кишечной стенке и способствует высвобождению активного вещества только при заданном значении pH, тем самым предотвращая преждевременное его разрушение в кислой среде желудка или в агрессивной среде проксимальных отделов тонкой кишки.

Asacol® (Tillotts Pharma AG) и Mesren® (Ivax Pharmaceuticals Limited) изготовлены с использованием полимера метакрилата – зудрагита-S. Это покрытие растворяется при pH ≥ 7 , высвобождая активное лекарственное средство в терминальном отделе тонкой кишки и толстой кишке.

Salofalk® (Dr Falk Pharma GmbH), Mesasal® (Aspen Pharmacare) и Claversal® (Merckle GmbH) включают

месалазин, заключенный в покрытие из зудрагит-L, которое дает возможность выделения активного вещества при pH ≥ 6 , то есть начиная с середины подвздошной кишки и на протяжении всей толстой кишки.

Мультиматричная система доставки вещества (Mezavant®/Lialda®, Shire Pharmaceuticals Inc.) представляет собой лекарственное вещество, окруженное липофильной матрицей, которая в свою очередь диспергируется в гидрофильной матрице, а сама таблетка покрыта дополнительным покрытием, растворяющимся при pH ≥ 7 , то есть в подвздошной кишке. После растворения оболочки гидрофильная матрица при контакте с внутрикишечной жидкостью набухает с образованием вязкого геля, который в свою очередь потенцирует медленную диффузию активного вещества из ядра таблетки, тем самым обеспечивая распределение его по всей толстой кишке [11–13].

Высказываются предположения, что пониженный pH кишечника, например падение pH в слепой кишке, может препятствовать высвобождению 5-АСК, тем самым снижая эффективность препарата. В первую очередь это касается препаратов с высвобождением действующего вещества при pH ≥ 7 [14].

Альтернативный метод доставки лекарств – это пролонгированное высвобождение вещества «по времени» из микропеллет с покрытием из этилцеллюлозы (Pentasa® (Ferring Pharmaceuticals)). Эта структура позволяет активному лекарственному средству высвобождаться независимо от внутрипросветного pH. Месалазин начинает постепенное высвобождение в двенадцатиперстной кишке, которое продолжается по всему желудочно-кишечному тракту. Это, в свою очередь, может иметь большее терапевтическое значение и у пациентов с болезнью Крона, особенно с поражением тонкой кишки, поскольку большая часть действующего вещества (50–60%) высвобождается именно в тонкой кишке [15].

Обе ретардные формы месалазина доступны как в таблетированном варианте, так и в саше в виде сыпучих гранул. Преимуществом формы гранул является еще и ее дозировка по 1,0 г и 2,0 г в саше. Это позволяет получать пациенту более высокую дозу лекарственного средства без увеличения числа таблеток, что особенно важно у больных с низким комплаенсом.

Безусловно то, что все имеющиеся на сегодняшний день препараты 5-АСК показали неоспоримое преимущество в сравнении с плацебо как в индукции ремиссии, так и в ее удержании в рамках базисной монотерапии, обеспечивая заживление слизистой оболочки толстой кишки, рассматривающееся как основная цель терапии при ЯК [16–22].

На сегодняшний день нет значимых прямых сравнительных исследований различных рецептур перорального месалазина. Многие сравнительные исследования разных форм не дают сведений о преимуществе одной формы над другой при использовании в сопоставимых дозировках при условиях одинакового фармакокинетического профиля [23–26].

В 2017 г. опубликованы результаты исследования японской группы авторов с включением 280 больных с

ЯК, все же демонстрирующие различия в применении ММХ-системы доставки месалазина в дозе 4,8 г при сравнении с эффектом от приема 3,6 г месалазина с рН-зависимым механизмом высвобождения.

Эти различия заключались в динамике индекса Мейо к концу терапевтического периода: снижение на $2,60 \pm 2,47$ балла в группе, получающей месалазин-ММХ в дозе 4,8 г/сут, в сравнении со снижением на $1,80 \pm 2,64$ балла у пациентов, получающих месалазин с рН-зависимым высвобождением 3,6 г/сут ($p = 0,009$). К сожалению, авторы не поясняют причины разных терапевтических доз применяемых препаратов. Но даже при этом статистически значимых отличий в частоте наступления клинической и эндоскопической ремиссии не выявлено: 41,2% и 19,1% (заживление слизистой) – в группе с получением месалазина-ММХ и 30,5% и 13,7% (заживление слизистой) при приеме 3,6 г месалазина с рН-зависимым высвобождением [27].

Отметим еще одно исследование, результаты которого опубликованы в 2017 г. D'Haens GR, Sandborn WJ и соавт., с включением 817 пациентов с ЯК, которое продемонстрировало сопоставимые результаты в достижении ремиссии при разных режимах приема препарата в рамках одной дозы. Так, не отмечено статистически значимых различий в частоте наступления ремиссии при ее индукции между пациентами, принимавшими месалазин 1600 мг дважды в день (суммарная доза 3,2 г) и месалазин 400 мг 4 раза в день (суммарная доза 3,2 г) [28].

Месалазин оказывает терапевтический эффект путем локальной топической активности в слизистой оболочке кишки, то есть эффект достигается только при достижении молекулой поврежденной слизистой со стороны просвета кишки

Эти данные схожи с опубликованными ранее B. Flourie, H. Nagege с соавт. результатами исследования MOTUS по оценке сравнения режимов перорального приема месалазина в форме гранул в суточной дозе 4,0 г один раз в день (2 саше по 2,0 г утром) и дважды в день (по 1 саше 2,0 г утром и вечером) в сочетании с ректальным назначением месалазина у обеих сравниваемых категорий. Авторы отметили одинаковую эффективность режимов приема в достижении ремиссии, указывая, однако, при этом на преимущества назначения гранул Пентасы один раз в день не только в виде большего удобства для пациентов, но и в значительно большей частоте достижения улучшения по индексу активности UC-DAI (92% vs 79%), заживления слизистой (87,5% vs. 71,1%) и сокращении на 2 дня (26 vs. 28) времени наступления ремиссии по сравнению с приемом дважды в день [29].

В отношении периода базисной терапии также в 2017 г. Suzuki Y, Iida M, Ito H, Nishino H и соавт. опубликованы результаты другого исследования, с включением 603 пациентов с ЯК в периоде базисной терапии, где продемонстрировано отсутствие различий между однократным и трехкратным режимом дозирования рН-зависимой

формулы месалазина (Асакола) в суточной дозе 2400 мг с процентом удержания ремиссии у 88,4 и 89,6% соответственно. При этом уровень комплаенса также статистически отличался недостоверно (97,7 и 98,1% соответственно в каждой группе) [30].

Подтверждение эффективности терапии препаратами 5-АСК с целью поддержания ремиссии было также продемонстрировано в недавнем исследовании OPTIMUM, проведенном в Японии, результаты которого опубликованы в 2017 г. Nagahori M., Kochi S., и соавт. Дизайн исследования заключался в оценке индекса Мейо при включении больного в исследование, на 26-й и 52-й неделях базисной терапии препаратами 5-АСК, также выполнялось контрольное эндоскопическое исследование для оценки заживления слизистой. Общее число включенных в анализ пациентов с ЯК составило 5553, среди которых 72,2% (4155) были в ремиссии на момент включения и 27,8% (1540) с минимальной или умеренной активностью заболевания. В группе активного колита у 43,1% пациентов достигнута ремиссия на терапии 5-АСК. Таким образом, в дальнейшее обсервационное исследование эффективно-сти базисной поддерживающей ремиссию терапии аминосалицилатами включено 4677 больных. К 52-й неделе исследования ремиссия сохранялась у 82,1% пациентов с монотерапией оральными формами аминосалицилатов, у 78,7% больных, получающих комбинацию оральных и ректальных форм 5-АСК и пробиотиков, и у 77,1% из группы, получающей терапию комбинацией форм 5-АСК без пробиотиков. В группах, получающих различные формы оральной 5АСК, количество пациентов, удержавших ремиссию к 52-й неделе, распределилось следующим образом: 81,9% у пациентов, получающих Пентасу (таблетки), 78,0% – у получающих Асакол (таблетки), 77,6% – у пациентов на терапии Салазопирином (таблетки). Таким образом, частота случаев сохранения ремиссии между этими тремя группами статистически значимо не отличалась ($p = 0,1426$). Также в ходе проведения проекта исследователи не обнаружили существенных различий в частоте сохранения ремиссии между пациентами, принимающими Пентасу в дозе 4000 мг, разделенной на двукратный прием, и группой больных, получающих Асакол в суточной дозе 3600 мг, разделенной на 3-кратный прием ($p = 0,75$). Статистически значимых отличий не выявлено также при другом режиме дозирования: прием Пентасы 2000 мг однократно в сутки и Асакола 2400 мг/сут с двукратным приемом ($p = 0,71$). Пациенты, у которых ремиссия сохранялась на фоне приема Салазопирина, по какой-то причине не были включены в сравнительный анализ с другими препаратами 5-АСК.

В ходе проведения этого исследования также уделено внимание проблеме комплаенса, который был у 90,5% пациентов на момент включения в исследование, у 90,8% больных к 26-й неделе и у 91,0% к моменту 52-й недели. Таким образом, статистически значимого снижения комплаенса в ходе этого исследования не произошло. Также не отмечено значимых различий при разных режимах дозирования, за исключением необходимости 4-кратного приема препарата (Салазопирин), при котором комплаент-

ны были 86,6% больных, в сравнении с 90,2% при 3-кратном режиме дозирования, 90,8% – при двукратном и 91,2% – при условии однократного приема препарата [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для значительной части пациентов с ЯК назначение препаратов 5-аминосалициловой кислоты как в монотерапии, так и в комбинации с другими вариантами лечения будет оправданным. Безусловно, согласно имеющимся российским и международным рекомендациям, осно-

ванным на большой исследовательской доказательной базе, предпочтительным будет назначение комбинации пероральных и ректальных форм месалазина как для индукции, так и для противорецидивной терапии.

Решения при выборе препарата и его формы требуют индивидуального подхода, должны основываться на протяженности поражения при ЯК, активности воспалительного процесса на момент принятия решения о терапии, профиле безопасности препарата, эффективности и переносимости лечения, а также приверженности пациента [8, 32, 33].



ЛИТЕРАТУРА

- Бакулин И.Г., Станке Д.А., Белоусова Е.А. и др. Индексы активности - объективные критерии оценки степени тяжести язвенного колита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2008, 6: 14-16.
- Бакулин И.Г., Станке Д.А. Современные представления о течении и консервативных методах лечения неспецифического язвенного колита. *Военно-медицинский журнал*, 2008, 329(11): 50-56.
- Sutherland L, Roth D, Beck P et al. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002, 4: CD000544.
- Rousseaux C, Lefebvre B, Dubuquoy L et al. Intestinal antiinflammatory effect of 5-aminosalicylic acid is dependent on peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *J Exp Med*, 2005, 201: 1205-1215.
- Santucci L, Wallace J, Mencarelli A et al. Different sensitivity of lamina propria T-cell subsets to nitric oxide-induced apoptosis explains immunomodulatory activity of a nitric oxide-releasing derivative of mesalamine in rodent colitis. *Gastroenterology*, 2005, 128: 1243-1257.
- Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 10: CD000544.
- Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 10: CD000543.
- 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): 6-30.
- Probert CS, Dignass AU, Lindgren S. et al. Combined oral and rectal mesalazine for the treatment of mild-to-moderately active ulcerative colitis: rapid symptom resolution and improvements in quality of life. *J Crohns Colitis*, 2014 Mar, 8(3): 200-7.
- Lakatos PL. Use of new once-daily 5-aminosalicylic acid preparations in the treatment of ulcerative colitis: Is there anything new under the sun. *World J Gastroenterol*, 2009, 15: 1799-1804.
- Nardelli S, Pisani LF, Tontini GE et al. MMX® technology and its applications in gastrointestinal diseases. *Therap Adv Gastroenterol*, 2017 Jul, 10(7): 545-552.
- Brereton N, Bodger K, Kamm MA, et al. A cost-effectiveness analysis of MMX mesalazine compared with mesalazine in the treatment of mild-to-moderate ulcerative colitis from a UK perspective. *J Med Econ*, 2010, 13: 148-161.
- Sandborn WJ, Kamm MA, Lichtenstein GR. SPD476, a novel, high-strength 5-ASA formulation induces remission of active, mild-to-moderate ulcerative colitis in subjects that are switched from low-dose oral 5-ASA therapy or are 5-ASA naïve: an analysis of pooled data from two phase III studies. *Gastroenterology*, 2007, 130: A-482.
- Demyanova E, Vakhitov T, Sitkin S. Release of 5-aminosalicylic acid from mesalazine formulations: a novel dynamic dissolution model simulating gastrointestinal pH changes. *J Crohns Colitis*, 2017, 11(Suppl 1): S406. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx002.762.
- Miner P, Hanauer S, Robinson M, et al. Safety and efficacy of controlled-release mesalamine for maintenance of remission in ulcerative colitis. Pentasa UC Maintenance Study Group. *Dig Dis Sci*, 1995, 40: 296-304.
- Круис В., Ситкин С.И. Заживление слизистой оболочки при воспалительных заболеваниях кишечника: Влияние месалазина и различных механизмов его действия на заживление слизистой оболочки кишечника при язвенном колите. М.: Форте принт, 2013. 36 с.
- Ito H, Iida M, Matsumoto T, Suzuki Y. Direct comparison of two different mesalamine formulations for the induction of remission in patients with ulcerative colitis: a double-blind, randomized study. *Inflamm Bowel Dis*, 2010, 16: 1567-1574.
- Gibson PR, Fixa B, Pekárková B, et al. Comparison of the efficacy and safety of Eudragit-L-coated mesalazine tablets with ethylcellulose-coated mesalazine tablets in patients with mild to moderately active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006, 23: 1017-1026.
- Prantera C, Kohn A, Campieri M, Caprilli R, et al. Clinical trial: ulcerative colitis maintenance treatment with 5-ASA: a 1-year, randomized multicentre study comparing MMX with Asacol. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 30: 908-918.
- Moss AC, Peppercorn MA. The risks and the benefits of mesalazine as a treatment for ulcerative colitis. *Expert Opin Drug Saf*, 2007, 6: 99-107.
- Ford AC, Khan KJ, Sandborn WJ et al. Once-daily dosing vs. conventional dosing schedule of mesalamine and relapse of quiescent ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.*, 2011, 106: 2070-2077.
- Prasher H, Savania P, Jazrawi R. Changing patients with ulcerative colitis to once daily mesalazine improves outcome and reduces cost in primary and secondary care. *J Crohns Colitis*, 2013, 7: 239-240.
- Motoya S, Tanaka H, Miyakawa M. et al. Efficacy of switching to pH-dependent release formulation of mesalazine at 3.6 g/day from time-dependent release formulation of mesalazine at 4.0 g/day in patients with Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*, 2015, 9(suppl 1): S319-S320.
- Robinson A, Hankins M, Wiseman G et al. Maintaining stable symptom control in inflammatory bowel disease: a retrospective analysis of adherence, medication switches and the risk of relapse. *Aliment Pharmacol Ther.*, 2013, 38: 531-538.
- Acosta MB, Vallejo N, Iglesia D et al. Evaluation of the risk of relapse in ulcerative colitis according to the degree of mucosal healing (mayo score 0 vs 1): a longitudinal cohort study. *J Crohns Colitis*, 2016, 10: 13-19.
- Wang Y, Parker CE, Feagan BG, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016 May 9, 5: CD000544.
- Haruhiko Ogata, Nobuo Aoyama, Seiichi Mizushima, et al. Comparison of efficacy of multimatrix mesalazine 4.8 g/day once-daily with other high-dose mesalazine in active ulcerative colitis: a randomized, double-blind study. *Intest Res*, 2017 Jul, 15(3): 368-379.
- D'Haens GR, Sandborn WJ, Zou G, et al. Randomised non-inferiority trial: 1600 mg versus 400 mg tablets of mesalazine for the treatment of mild-to-moderate ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017 Aug, 46(3): 292-302.
- Flourie B, Hagege H, Tucut GD et al. Randomised clinical trial: once-vs. twice-daily prolonged-release mesalazine for active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 37: 767-775.
- Yasuo Suzuki, Mitsuo Iida, Hiroaki Ito, et al. 2.4 g Mesalamine (Asacol 400 mg tablet) Once Daily is as Effective as Three Times Daily in Maintenance of Remission in Ulcerative Colitis: A Randomized, Noninferiority, Multi-center Trial. *Inflamm. Bowel Dis*, 2017 May, 23(5): 822-832.
- Masakazu Nagahori, Shuji Kochi, Hiroyuki Hana, Takayuki Yamamoto, Shiro Nakamura, Soji Omuro, Mamoru Watanabe, Toshifumi Hibi, and OPTIMUM Study Group. Real life results in using 5-ASA for maintaining mild to moderate UC patients in Japan, a multi-center study, OPTIMUM Study. *BMC Gastroenterol*, 2017, 17(1): 47.
- Ситкин С.И., Жигалова Т.Н., Коновалова Н.О., Ткаченко Е.И. Возможности повышения эффективности терапии при язвенном колите. *Врач*, 2011, 10: 42-46.
- Бакулин И.Г., Новожинов В.Г., Станке Д.А. Динамика клинко-эндоскопических показателей активности заболевания у пациентов с обострением язвенного колита на фоне монотерапии месалазином. *Военно-медицинский журнал*, 2007, 328(3): 77-78.