

ПРЕПАРАТЫ 5-АСК В ТЕРАПИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

О.Б. ЩУКИНА
к.м.н., доцент кафедры
гастроэнтерологии
и диетологии СПбМАПО

Воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит и болезнь Крона) – пожизненные страдания. Они являются одной из актуальнейших проблем гастроэнтерологии, т.к. несмотря на успехи, достигнутые в понимании тонких механизмов патогенеза, их этиология остается неизвестной, поэтому медикаментозное излечение в настоящее время считается невозможным. Достижения в лечении, которые еще совсем недавно казались невозможными, безусловно связаны с использованием биологической терапии. Однако у большинства пациентов с ВЗК, в первую очередь у больных с язвенным колитом, продолжает быть востребованной базисная терапия препаратами 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), успех которой зависит от ее правильного применения.



ПРЕПАРАТЫ 5-АСК В ЛЕЧЕНИИ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

Выбор стратегии лечения язвенного колита (ЯК) основывается на локализации (распространенности) поражения слизистой оболочки, активности (тяжести атаки) ЯК, тяжести течения болезни, которая предусматривает частоту рецидивов, ответ на назначаемые в прошлом лекарства, наличие вне-

кишечных проявлений. При этом учитываются не только побочные эффекты лекарственных средств, но и новые цели терапии – достижение ремиссии без стероидов (системных или топических) и заживление слизистой оболочки толстой кишки.

Согласно Монреальской классификации (1), по локализации (распространенности) поражения ЯК классифицируется на проктит (поражение ограничено прямой кишкой и его границей является ректосигмоидный угол), левосторонний колит (поражение ограничено селезеночным изгибом) и распространенный колит (поражение распространяется проксимальнее селезеночного изгиба), включая панколит.

Для классификации ЯК по активности заболевания (тяжести атаки) большинство специалистов пользуются адаптированными клиническими критериями Truelove-Witts (2) (таблица 1) в сочетании с различными эндоскопическими индексами активности.

ПРЕПАРАТЫ 5-АСК В ИНДУКЦИИ РЕМИССИИ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

Подходы к индукции ремиссии ЯК легкой и средней степени тяжести (любой протяженности) принципиально отличаются от лечения тяжелой атаки. Для 70–80% больных вполне будет достаточно базисной терапии препаратами 5-АСК при использовании их в адекватной дозе и оптимальной лекарственной форме (с учетом локализации поражения).

1. Индукция ремиссии проктита легкой и средней степени тяжести (3).

1-я линия терапии: месалазин в виде свечей, 1 г/сут (в качестве альтернативы – клизмы с месалазином). Оценка эффекта должна проводиться не ранее чем через 14 дней.

2-я линия терапии: комбинация ректальных форм месалазина с пероральным месалазином или с местными стероидами (клизмы с гидрокортизоном или будесонид в пене).

Менее эффективна монотерапия месалазином per os.

2. Индукция ремиссии левостороннего ЯК легкой и средней степени тяжести (3).

1-я линия терапии: комбинация месалазина в виде свечей 1 г/сут (в качестве альтернативы – клизмы с месалазином) с пероральным месалазином в дозе более 2 г/сут.

Оценка эффекта также проводится не ранее чем через 14 дней. В качестве альтернативы (например, при непереносимости 5-АСК) для индукции ремиссии могут использоваться топические стероиды. В исследовании Campieri M. было показано, что к концу 4 недели эффект терапии пероральным будесонидом в дозе 6 мг/сут. аналогичен эффекту месалазина в дозе 2,4 г/сут. (4).

2-я линия терапии: системные стероиды. Они показаны в случае отсутствия положительной динамики и верификации резистентности к 5-АСК (не ранее, чем к 14-му дню терапии). В качестве альтернативы (при стероидном психозе, остеопорозе или диабете, а также при отказе пациента от лечения стероидами) показана терапия инфликсимабом.

Таблица 1. Классификация язвенного колита по активности заболевания (по степени тяжести атаки) – адаптированные критерии Truelove–Witts

Критерии	Легкая степень	Умеренная степень	Тяжелая степень
Кровавый стул/сутки	менее 4	≥ 4	≥ 6
Частота пульса	< 90 уд. в мин	< 90 уд. в мин	> 90 уд. в мин или
Температура тела	< 37.5 °С	< 37.8 °С	> 37.5 °С или
Уровень гемоглобина	> 11.5 г/дл	> 10.5 г/дл	< 10.5 г/дл или
СОЭ	< 20 мм/ч	< 30 мм/ч	> 30 мм/ч или
С-реактивный белок	N	< 30 мг/л	> 30 мг/л

Таблица 2. Индукция ремиссии распространенного ЯК легкой и средней степени тяжести у пациентов, не принимавших месалазин или принимавших в поддерживающей дозе менее 2 г/сут.

1-я линия терапии: месалазин per os более 2 г/сут. + месалазин ректально 1 г/сут.	
Оценка эффективности терапии не ранее чем через 14 дней	
Есть ответ: Продолжить месалазин ректально 1 г/сут. + месалазин per os более 2 г/сут.	Нет ответа: 2-я линия терапии: стероиды per os + ректально, в качестве альтернативы – инфликсимаб 0, 2, 6 нед., затем каждые 8 нед.
При формировании стероидозависимости: 1-я линия терапии: азатиоприн 2–2,5 мг/кг 2-я линия терапии: инфликсимаб 5 мг/кг При резистентности к азатиоприну и стероидам 1-я линия терапии: инфликсимаб 5 мг/кг	

Таблица 3. Индукция ремиссии легкой и средней степени тяжести атаки распространенного ЯК у пациентов, получающих поддерживающую дозу месалазина более 2 г/сут.

1-я линия терапии: стероиды (per os + per rectum) или топические стероиды (будесонид 9 мг/сут.)	В качестве альтернативы 1-й линии терапии (подход top down): инфликсимаб 0, 2, 6 нед., затем каждые 8 нед.
При формировании стероидозависимости: 1-я линия терапии: азатиоприн в дозе 2 – 2,5 мг/кг 2-я линия терапии: инфликсимаб 5 мг/кг При резистентности к азатиоприну и стероидам 1-я линия терапии: инфликсимаб 5 мг/кг	

3-я линия терапии: инфликсимаб, назначаемый в случае резистентности к пероральным стероидам.

Как и в случае лечения проктита, монотерапия пероральным месалазином является менее эффективной, нежели сочетание ее с ректальными формами месалазина.

3. Индукция ремиссии распространенного ЯК легкой и средней степени тяжести (3).

В зависимости от исходной ситуации, возможны две стратегии. Если пациент с активным ЯК ранее не получал месалазин или поддерживающая доза препарата была менее 2 г/сут., для индукции ремиссии назначают комбинацию перорального и ректального месалазина в адекватных дозах (таблица 2).

В случае рецидива ЯК у пациента, получающего адекватную поддер-

живающую дозу месалазина (более 2 г/сут. per os), для индукции ремиссии обычно назначают системные и местные стероиды. В качестве альтернативы стероидам вполне обосновано назначение инфликсимаба (таблица 3).

В ряде исследований было показано преимущество комбинированной терапии месалазином перед назначением только пероральных или ректальных форм препарата. Например, исследование PINCE сравнивало частоту достижения клинической ремиссии у больных с распространенным ЯК, которые получали или комбинированную терапию (Пентаса 4 г per os и 1 г ректально) или монотерапию (клизмы с месалазином 1 г). К концу второй недели лечение было более успешным в группе

больных, получавших комбинированную терапию: 89% и 62% соответственно (5). С практической точки зрения это важно, т. к. более раннее наступление эффекта играет ключевую роль в формировании приверженности пациента к лечению, что является принципиальным в достижении успеха и помогает избежать необоснованного назначения стероидов. Следует подчеркнуть важность верификации тех пациентов, которые получают пользу от назначения более высоких доз месалазина для индукции ремиссии (например, более 3–4 г/сут.) и/или от увеличения времени ожидания (например, более 2–8 недель) времени наступления эффекта (клинического улучшения или ремиссии) на фоне терапии 5-АКК.



Таблица 4. Существующие системы доставки месалазина (3)

Препарат	Системы доставки месалазина	Средняя пиковая концентрация 5-АСК в плазме (мкмоль/л)
Диазосоединения Сульфасалазин Олсалазин Балсалазид	Сульфапиридин 5-АСК диммер 4амино-бензол-β-аланин	0,7 – 3,5 1,2 – 4,5 2,3 – 3,5
Контролируемое высвобождение Пентаса	Микрогранулы, покрытые этилцеллюлозой	6,5
pH7-зависимое высвобождение Асакол	Покрытие эудрагит-S, растворимое при pH 7	2,1 – 10,5
pH6-зависимое высвобождение Салофальк Месасал Клаверсал	Покрытие эудрагит-L, растворимое при pH 6	5,2 (медиана)
Двойная матричная система (ММХ) Мезавант Лиалда	Покрытие эудрагит-S гидрофильного полимера и липофильный инертный наполнитель, содержащий микрочастицы 5-АСК	Нет опубликованных данных

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА ПРЕПАРАТАМИ 5-АСК

Тактика поддерживающей терапии ЯК определяется локализацией, частотой обострений заболевания, неэффективностью предшествующего поддерживающего лечения, тяжестью последней атаки, лечением, применявшимся для индукции ремиссии во время последнего рецидива, безопасностью поддерживающей терапии и профилактикой колоректального рака (3). Абсолютно **недопустима** поддерживающая терапия ЯК стероидами (системными или топическими)!

Препараты 5-АСК являются терапией первой линии для поддержания ремиссии ЯК.

1. Поддерживающая терапия проктита и левостороннего ЯК (3).

1-я линия терапии: месалазин ректально 3 г/нед., отдельными дозами.

2-я линия терапии: комбинация перорального месалазина более 1 г/сут. и ректального месалазина 3 г/нед., отдельными дозами.

2. Поддерживающая терапия распространенного (тотального) ЯК (3).

Пациентам, достигшим ремиссии на фоне приема 5-АСК, а также пероральных, топических (будесонид) или ректальных стероидов показан длительный прием перорального месалазина более 1 г/сут. и ректального месалазина 3 г/нед. Поддерживающая доза месалазина должна подбираться индивидуально, в зависимости от достигаемого эффекта у каждого конкретного пациента. Логично, что

в тех случаях, когда для индукции ремиссии ЯК требуется более высокая доза препарата, вероятнее всего, для ее поддержания необходима будет доза перорального месалазина выше 1 г/сут. в комбинации с ректальными формами препарата. В качестве неинвазивного теста, который наиболее тесно коррелирует с эндоскопической диагностикой заживления слизистой оболочки и тем самым позволяет оценить адекватность терапии, можно использовать фекальный кальпротектин.

Нередко при ведении больных, получающих поддерживающую терапию, приходится сталкиваться с проблемой приверженности к лечению: приблизительно 20–50% пациентов с ЯК не принимают лекарства согласно назначению лечащего врача. В недавнем исследовании было показано, что именно отсутствие приверженности к терапии является решающим фактором, связанным с обострением заболевания: риск рецидива был выше более чем в 5 раз у пациентов, принимавших менее 80% назначенной поддерживающей дозы месалазина (6). В последующем это приводит к более высоким затратам здравоохранения на купирование обострения и, возможно, к более высокому риску колоректального рака.

Безусловно, усиливает приверженность к лечению максимальная информированность пациента о его болезни, а также наиболее оптимальный режим дозирования лекарства (7). Длительный прием месалазина более 1 г/сут. с целью поддерживающей терапии

обычно связан с увеличением количества таблеток и кратности его приема. В недавнем исследовании PODIUM (8) была продемонстрирована лучшая приверженность к лечению и связанная с ней большая эффективность терапии (на 11,9%) при однократном приеме месалазина (Пентаса 2 г однократно), нежели при двукратном режиме дозирования (Пентаса по 1 г два раза в день). Клиническая ремиссия ЯК через год после начала терапии вне зависимости от протяженности ЯК составила 74% и 64%, соответственно.

ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАЗНАЧЕНИЮ ПРЕПАРАТОВ 5-АСК ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ

Механизм действия 5-АСК является разнонаправленным и не до конца изученным. Она оказывает мощный ингибирующий эффект на ряд провоспалительных медиаторов, секретируемых слизистой оболочкой, включая ROMs, лейкотриены, интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α). Недавно было показано, что активируемый пролифератором пероксисом γ-рецептор (PPARγ) является главным функциональным посредником общих салицилатовых действий при ВЗК. PPARγ – ядерный рецептор, который играет центральную роль в регуляции воспалительных сигнальных путей, ингибируя продукцию слизистой оболочкой воспалительных цитокинов. Недавние исследования продемонстрировали, что 5-АСК является лигандом для PPARγ в эпителиальных клетках толстой кишки и действует в качестве агониста этого рецептора (9).

Консенсус ECCO рекомендует использовать патентованный месалазин. При этом для лечения обострения ЯК выбор препарата не должен основываться **на одной лишь его эффективности**. Существенным фактором является способ высвобождения действующего вещества (5-АСК). Многие также зависят от того, как могут влиять на достижение лечебного эффекта различные **системы доставки** месалазина (3).

Согласно фармакокинетике и механизму действия препаратов, содержащих месалазин, их противовоспалительный эффект обусловлен той концентрацией 5-АСК, которая достигается в слизистой оболочке кишечника, т. к. действие 5-АСК является преимущественно топическим – в зоне воспаления. Поэтому основной целью терапии ЯК является максимально точная доставка 5-АСК к поврежденной слизистой оболочке толстой кишки. С учетом существующих лекарственных форм месалазина, это осуществляется или непосредственным введением препарата в прямую кишку и дистальный отдел толстой кишки (с помощью свечей, клизм или пены) или пероральным поступлением с использованием различных систем доставки, которые обеспечивают высвобождение 5-АСК в толстой кишке (таблица 4).

Среди пероральных препаратов 5-АСК наиболее изученными в рандомизированных и плацебо-контролируемых исследованиях являются Асacol и Пентаса, которые на сегодняшний день занимают более чем 90% салицилатного рынка (10). Одним из наиболее важных достижений считается разработка таких технологий приготовления пероральных лекарственных форм месалазина, которые позволяют обеспечить гомогенное, постепенное распределение 5-АСК по всей толстой кишке.

Месалазин в таблетках Пентасы содержится в виде покрытых этилцеллюлозой микрогранул. Из микрогранул месалазин, вне зависимости от pH, медленно (равномерно) диффундирует в просвет желудочно-кишечной трубки, смешиваясь с ее содержимым и оказывая терапевтический эффект на всём её протяжении – от двенадцатиперстной до прямой кишки. Данный способ высвобождения и система доставки имеет ряд преимуществ по сравнению с pH-зависимым растворе-

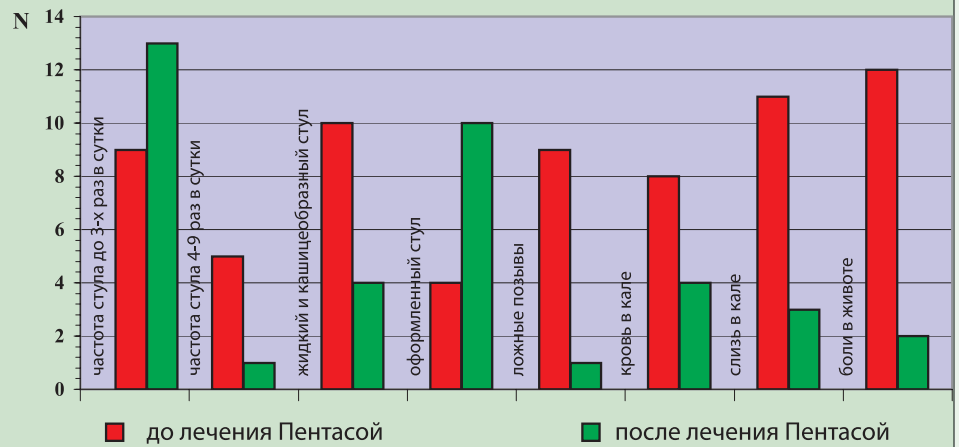


График 1. Динамика клинических симптомов у больных НЯК на фоне лечения

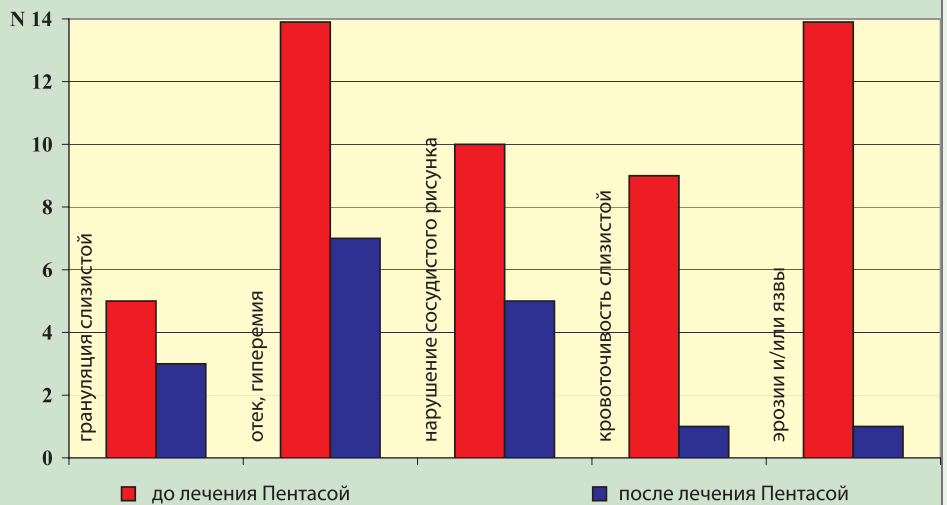


График 2. Динамика эндоскопических данных у больных НЯК на фоне лечения препаратом Пентаса

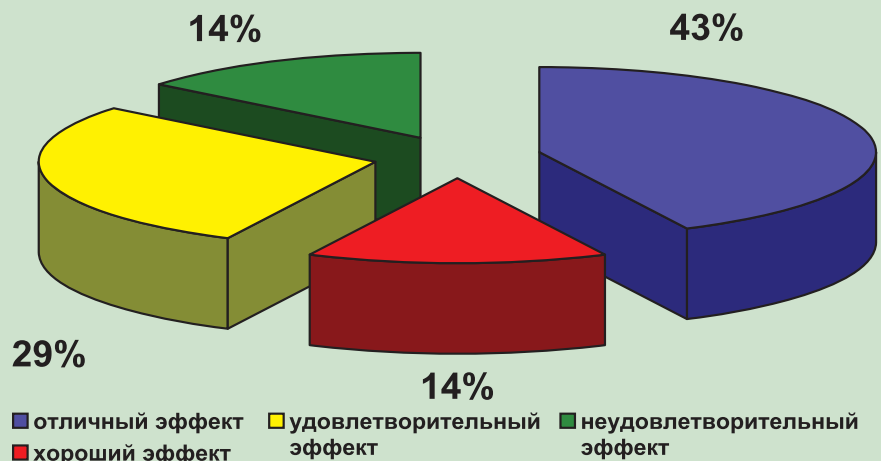


График 3. Эффективность лечения больных НЯК препаратом Пентаса

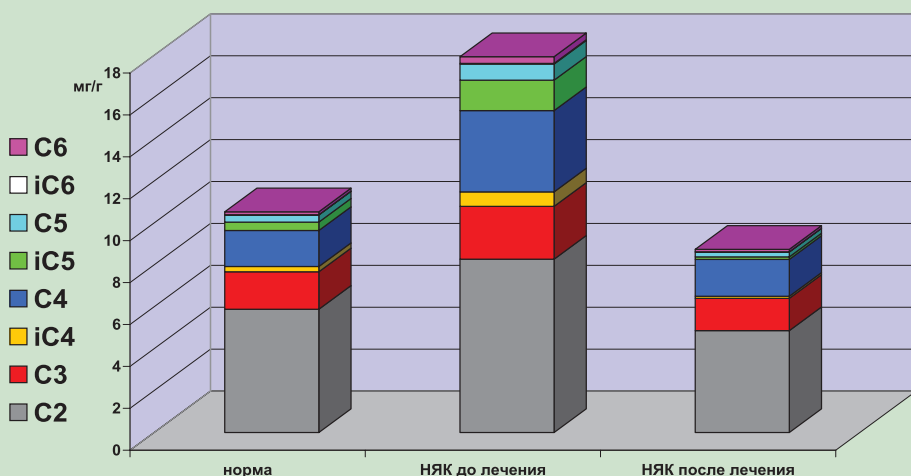


График 4. Результаты изучения абсолютного содержания C2-C6 в фекалиях больных НЯК до и после лечения препаратом Пентаса

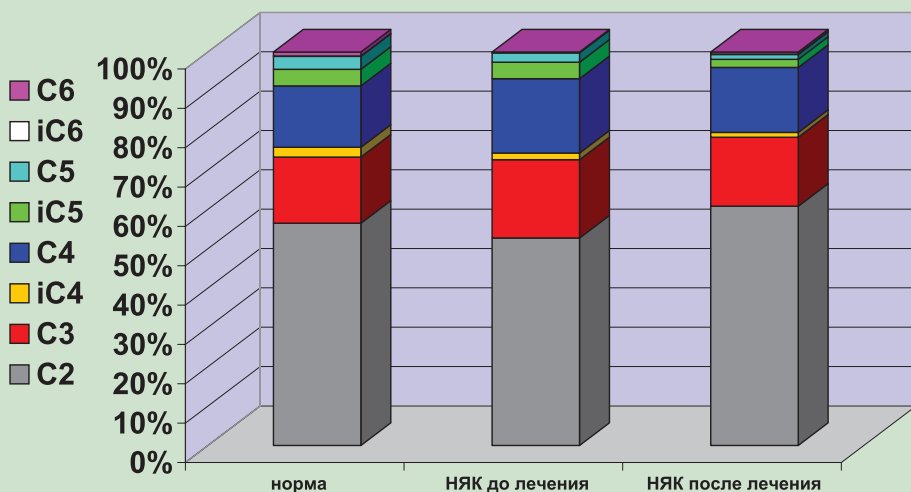


График 5. Результаты изучения относительного содержания C2-C6 у больных НЯК до и после лечения препаратом Пентаса



График 6. Результаты исследования профилей C2-C4 и AI у больных НЯК до и после лечения препаратом Пентаса

нием покрытий эудрагит-S/-L, в связи с тем, что pH в просвете кишечника пациентов может быть переменным. В такой ситуации одномоментное высвобождение месалазина в различных отделах тонкой кишки (в зависимости от pH) становится практически непредсказуемым и неконтролируемым. Особенно важно это учитывать в случае возникновения рефлекторного запора у пациентов с левосторонним ЯК, при котором возникает стаз содержимого в проксимальной части толстой кишки. Микрогранулы Пентасы имеют настолько малые размеры (0,7–1 мм), что легко преодолевают проблемы с нарушением пассажа по кишечнику, обеспечивая равномерную доставку 5-АСК к слизистой оболочке толстой кишки. Поэтому при отсутствии эффекта переключение на месалазин с иной системой доставки в ряде случаев помогает достичь клинического улучшения и избежать необоснованного назначения стероидов.

ПРЕПАРАТЫ 5-АСК В ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ КРОНА

В последнее время широко обсуждается место месалазина в лечебных стратегиях болезни Крона. В ряде плацебоконтролируемых клинических исследований была продемонстрирована эффективность 5-АСК в индукции клинической ремиссии/улучшения активной болезни Крона (БК) (11). Однако в ходе последующего метаанализа полученных данных результаты были не столь однозначны. Тем не менее, многие врачи в своей практике весьма успешно продолжают использовать препараты 5-АСК для лечения БК. Безусловно, с точки зрения безопасности месалазин является очень привлекательным. В недавнем исследовании было показано, что у 27% пациентов с БК наблюдается легкое течение заболевания, при котором отсутствует потребность в системных или топических стероидах для индукции ремиссии (12). Прежде всего это БК с вовлечением менее чем 5 см терминального отдела подвздошной кишки, без свищей и предшествующих резекций кишки, пожилой возраст при постановке диагноза, низкий уровень С-реактивного белка и минимальное поражение слизистой оболочки, выявляемое при колоноскопии. Таким образом, на результаты проводимых исследований

по изучению эффективности месалазина при БК влияет соответствие отобранных пациентов определенным критериям. Проблема более точной идентификации таких пациентов еще не решена, поэтому продолжается дискуссия об эффективности месалазина у этой категории больных. Недавно опубликованный II Консенсус ЕССО по диагностике и лечению БК рекомендует применение высоких доз месалазина для купирования легкого обострения БК с локализацией процесса в илеоцекальном отделе и толстой кишке (13). В «Рекомендациях по диагностике и лечению болезни Крона», принятых Российской группой по изучению ВЗК, также рекомендуется применение препаратов 5-АСК в высоких дозах при легком течении БК с локализацией в тонкой и толстой кишке.

Клинический случай: пациент И., 36 лет, заболел осенью 2007 года, когда заметил примесь крови в стуле. С января 2008 г. появилось вздутие живота, стул стал кашицеобразным, 1–3 раза/сут. К началу сентября 2008 г. самочувствие ухудшилось: появился озноб, повышение температуры тела до 39 °С, тошнота, боли в животе, сохранялся жидкий стул. На ФКС 07.10.08: сегментарные изменения слизистой оболочки, афты, участки эрозий и воспалительной инфильтрации. Заключение: Болезнь Крона, колит. Гистологическое заключение 13.10.08: изменения во всех исследуемых отделах толстой кишки имеют характер хронического гранулематозного колита с распространени-

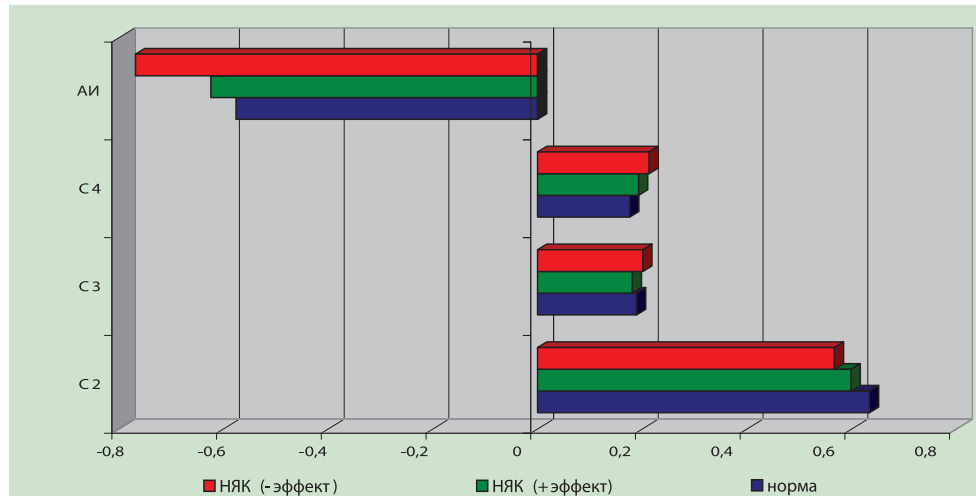
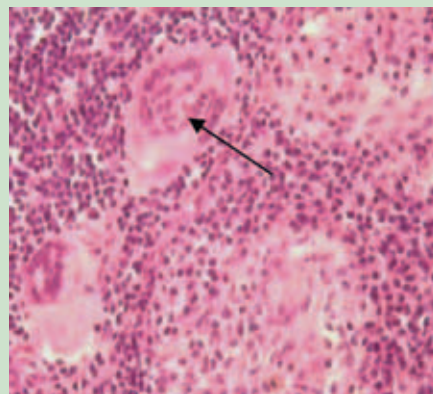
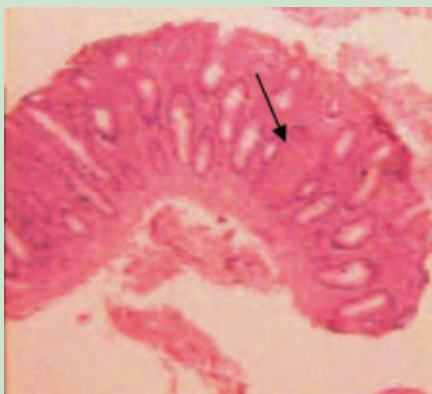


График 7. Результаты исследования профилей C2-C4 кислот и анаэробных индексов у больных НЯК в зависимости от эффективности лечения

ем воспалительной инфильтрации в подслизистый слой, сохранением строения кишечных крипт. При этом отмечается неравномерная плотность клеточной инфильтрации с преобладанием в ней лимфоцитов. Плазматические клетки, сегментоядерные лейкоциты и эозинофилы определяются в значительно меньшем количестве. На этом фоне как в слизистой оболочке, так и в подслизистом слое, обнаруживаются многочисленные гранулемы саркоидного типа, состоящие из эпителиоидных и гигантских клеток типа Пирогова-Ланганса, окруженные лимфоцитами, без четких границ и фиброзного ободка, без казеоза. За-

ключение: гистологическая картина соответствует болезни Крона (рисунки 1, 2).

Больному был назначен месалазин (Пентаса 3 г/сут.). На фоне терапии самочувствие пациента улучшилось, но абдоминальная симптоматика периодически рецидивировала. На контрольной ФКС 23.12.08: единичные афты на неизменной слизистой толстой кишки, d 0,1–0,3 см, участки отека, гиперемии. Гистологическое заключение 28.12.08: болезнь Крона. По сравнению с результатами от 13.10.08 гранулемы не определяются, создается впечатление некоторого снижения плотности воспалительного инфильтрата (рисунок 3).



Рисунки 1 и 2. Пациент И., 36 лет. Тяжелый колит Крона. Гранулемы во всех срезах биопсийного материала

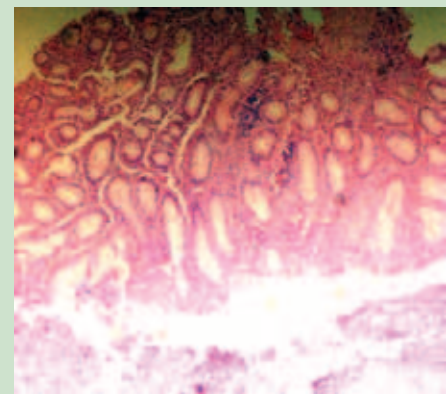


Рисунок 3. Тот же пациент. Спустя три месяца приема месалазина (Пентаса 3 г/сут.). Отсутствие гранул, снижение плотности воспалительного инфильтрата

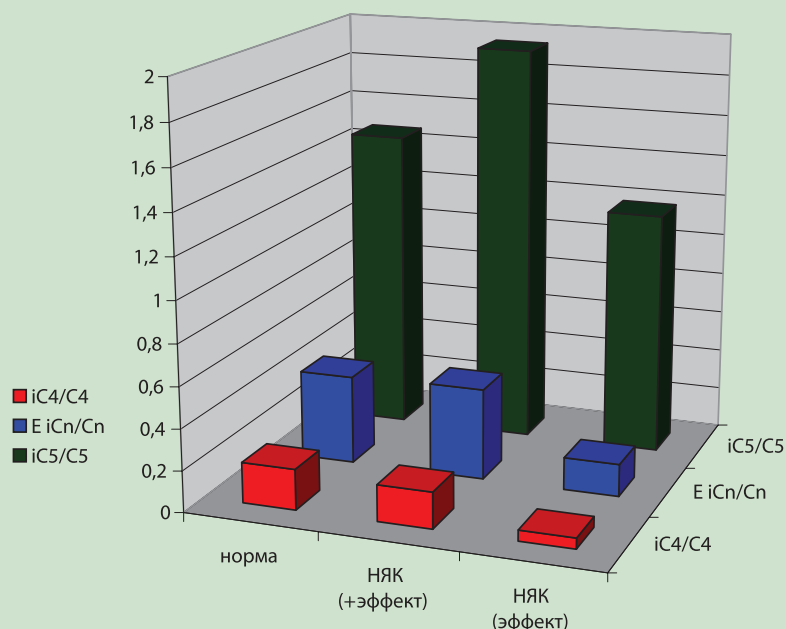


График 8. Результаты изучения отношения изокапроат (EiCn/Cn, iC4/C4, iC5/C5) к капроат с неразветвленной цепью у больных НЯК на фоне лечения 5-АК в зависимости от эффективности лечения и у практически здоровых лиц

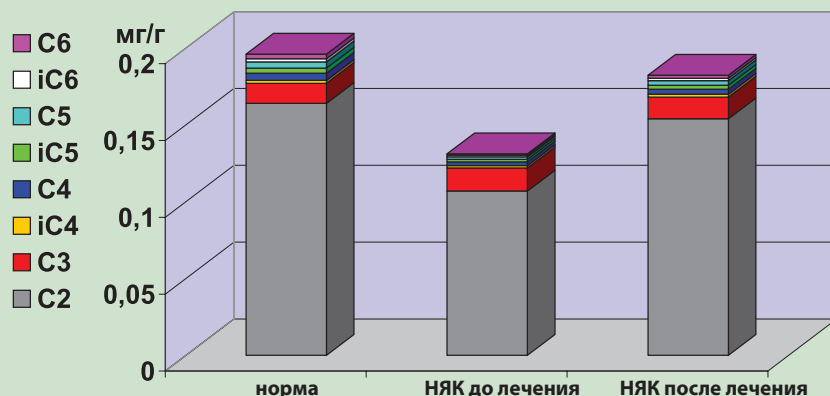


График 9. Результаты изучения абсолютного содержания C2-C6 в сыворотке крови у больных НЯК до и после лечения препаратом Пентаса

Таким образом, в дебюте заболевания у больного совершенно четко наблюдалась положительная динамика в гистологической картине на фоне терапии месалазином.

Анализ датской Базы данных пациентов с болезнью Крона показал, что у 31% больных наблюдалась долгосрочная (от 5 до 28 лет) ремиссия на фоне монотерапии препаратами 5-АК (14). Аналогичные результаты по достижению и поддержанию клинической ремиссии были достигнуты G.R. Lichtenstein. Ремиссия БК на фоне приема месалазина с контролируемым высвобождением была достигнута у 29% больных и у 69% она сохранялась в течение пяти лет. При этом доза препарата была достаточно высокой – от 4,0 до 7,2 г/сут. Высокая частота отдаленной ремиссии БК указывает на эффективность месалазина. Однако препарат должен назначаться соответствующим пациентам и в адекватной дозе до инициирования потенциально более агрессивных методов лечения.

Таким образом, спустя семьдесят лет после своего открытия препараты 5-АК все еще занимают центральное место в терапии воспалительных заболеваний кишечника. Редко встречающиеся побочные эффекты, относительная низкая цена и эффективность делают их все еще конкурентоспособными даже в эпоху биологических средств.



Список литературы:

- Silverberg B, Satsangi B, Ahmad B, et al. Can J Gastroenterol. 2005;19(Suppl A):5-36.
- Stange E, Travis S, Vermeire S, et al. European evidence based consensus on the management of ulcerative colitis: definitions and diagnosis. J Crohn's-Colitis 2008; 2: 1-23
- Travis S, Stange E, Leman N, et al. European evidence based consensus on the management of ulcerative colitis: current management. J Crohn's-Colitis 2008;2:24-62.
- Campieri M, Adamo S, Valpiani D, et al. Oral beclomethasone dipropionate in the treatment of extensive and left-sided active ulcerative colitis: a multicentre randomised study. Aliment Pharmacol Ther 2003;17:1471-80.
- Marteau P, Probert CS, 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;54:960-5.
- Kane S, Huo D, Aikens J, Hanauer S. Medication non-adherence and the outcomes of patients with quiescent ulcerative colitis. Am J Med 2003;114:39-43.
- F. Bermejo, A. L'opez-Sanrom'an, A. Algaba, J.A. Carneros, M. Valer, S. S'anchez, B. Piqueras, S. Garcia, I. Guerra, F. Garcia, E. Tom'as, J.L. Rodriguez. What factors influence adherence to therapy in inflammatory bowel disease? Journal of Crohn's and Colitis Supplements (2008) 3,1.
- Dignass AU, Bokemeyer B., Adamek H., et al. Mesalamin Once Daily Is More Effective Than Twice Daily in Patients with Quiescent Ulcerative Colitis. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2009;7:762-769.
- Dubuquoy L, Rosseaux C, Thueru X, et al. PPARγ as a new therapeutic target in inflammatory bowel diseases. Gut 2006;55:1341-1349.
- Caprilli R, Cesarini M, Angelucci E et al. The long journey of salicylates in ulcerative colitis: The past and the future. Journal of CROHN'S & COLITIS 2009;3:149-156.
- Gendre et al. Gastroenterology 1993;104:435-9, Singleton et al. Pentasa Crohn's Disease Study Group. Gastroenterology 1993;104(5):1293-301
- Bokemeyer B, Katalinic A, Klugmann T, Franke G, Weismuller J, Cepelis-Kastner S, et al. Predictive factors for a mild course of Crohn's disease. J Crohn's Colitis 2009;3:582.
- Dignass A, Van Assche G, Lindsay J, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. Journal of Crohn's and Colitis 2010;4:28-62.
- D. Duricova, N. Pedersen, M. Elkjaer, P. Munkholm. 5-Aminosalicylic acid dependency in Crohn's disease. Journal of Crohn's and Colitis Supplements (2008) 3,1.

сила, умноженная на

ПЯТЬ

в лечении неспецифического язвенного колита и болезни Крона



 **Пентаса**[®]
месалазин

ПЯТЬ ФАКТОРОВ И ОДНА ЦЕЛЬ - РЕМИССИЯ

уникальность действия

эффективность

безопасность

хорошая переносимость

улучшение качества жизни

FERRING
PHARMACEUTICALS

ООО "Ферринг Фармасетикалз"

115054, Москва, Космодамианская наб. 52/4.

Тел.: (495) 287 03 43

Факс: (495) 287 03 42

E-mail: info@ferring.ru

www.ferring.ru

Применяется по назначению врача.

Имеется противопоказание.

Перед применением ознакомьтесь с инструкцией.

Информация для специалистов здравоохранения.

G/001/05/05v02