

С.М. Ткач, д. мед. н., профессор, Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины;
А.Э. Дорофеев, д. мед. н., профессор, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика;
Ю.Г. Кузенко, д. мед. н., профессор, Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

Современные подходы к лечению легкого и среднетяжелого неспецифического язвенного колита

По материалам последнего практического руководства АГА 2018 года

Неспецифический язвенный колит (НЯК) – хроническое воспалительное заболевание кишечника, обычно развивающееся в молодом возрасте. У большинства пациентов НЯК имеет легкое или среднетяжелое течение, характеризующееся периодами обострения и ремиссии. Более 90% людей после постановки им данного диагноза начинают лечение препаратами 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), в достаточно короткие сроки достигают клинической ремиссии, а затем продолжают прием для ее поддержания. Некоторым пациентам требуется назначение иммуномодуляторов или биологической терапии.

Тяжесть течения НЯК может быть легкой, среднетяжелой и тяжелой, причем определение активности заболевания в клинической практике и медицинской литературе варьирует. Поскольку четко разграничить тяжесть течения не всегда представляется возможным, в последние годы появилась тенденция выделять легкие/среднетяжелые и среднетяжелые/тяжелые формы НЯК. Легкий/среднетяжелый НЯК встречается значительно чаще, обычно характеризуется наличием <4-6 дефекаций в день, небольшим/умеренным выделением крови с калом, отсутствием выраженных симптомов, низким уровнем общей воспалительной реакции и отсутствием признаков высокой воспалительной активности, основанных на критериях Truelove и Witt и клиники Mayo. Хотя определение активности болезни основывается на целом спектре симптомов и признаков, пациенты с более частой дефекацией и ректальным кровотечением, а также с более выраженной общей воспалительной реакцией должны рассматриваться как пациенты со среднетяжелой формой НЯК. В таких случаях редко требуется проведение колэктомии. Некоторые особенности позволяют прогнозировать у них агрессивное течение заболевания: возраст до 40 лет при первичной постановке диагноза, распространенность процесса, выраженные эндоскопические изменения (наличие глубоких язв), внекишечные проявления и высокие маркеры воспалительной активности. Клиницисты всегда должны обращать внимание на эти симптомы и назначать таким пациентам более агрессивное начальное лечение или быстро интенсифицировать терапию, если течение НЯК адекватно не контролируется. Кроме того, при легком/среднетяжелом НЯК нужно избегать повторных курсов стероидной терапии, а у пациентов, нуждающихся в стероидах, рассматривать эскалацию терапии.

Пациенты с НЯК могут иметь различную анатомическую протяженность воспалительного поражения кишки. Выделяют пациентов с распространенным НЯК (если воспаление распространяется проксимальнее селезеночного изгиба толстой кишки), левосторонним НЯК/проктосигмоидитом (если воспаление не выходит за пределы селезеночного изгиба или его протяженность не больше 50 см от ануса) и проктитом (если воспаление ограничено только прямой кишкой и распространяется на 15-20 см от ануса). Как тяжесть заболевания, так и анатомическая протяженность воспаления имеют большое значение для выбора соответствующей терапии.

Краеугольный камень лечения легкого/среднетяжелого НЯК – препараты 5-АСК, включающие сульфасалазин, месалазин и диазосвязанный 5-АСК. Сульфасалазин, старейшее лекарство в этом классе, состоит из 5-АСК, связанной с сульфапиридином. Под влиянием кишечных бактерий сульфасалазин превращается в сульфапиридин и 5-АСК. Установлено, что именно 5-АСК является активным терапевтическим агентом, в то время как сульфапиридин вызывает все нежелательные побочные эффекты. Месалазин доступен в различных лекарственных формах, предназначенных для доставки активного лечебного компонента в разные части тонкого или толстого кишечника. Диазосвязанные 5-АСК, такие как балсалазид и олсалазин, являются пролекарствами, которые под влиянием кишечных бактерий превращаются в 5-АСК. Системное воздействие 5-АСК аналогично для всех пероральных препаратов месалазина и диазосвязанных 5-АСК. Терапевтическая эффективность и безопасность различных препаратов 5-АСК в эквивалентных дозах в основном схожи и отличаются некоторыми нюансами, связанными с преимущественным воздействием препарата на тот или иной отдел кишечника.

В 2018 г. состоялось заседание рабочей группы Американской гастроэнтерологической ассоциации (АГА), на котором были приняты новые практические

рекомендации по ведению пациентов с легким/среднетяжелым НЯК, основывающиеся на методологии GRADE, в основе которой лежат сила и качество доказательств. Кроме этого, учитывались баланс между пользой и вредом вмешательств, ценности и предпочтения пациентов, а также используемые ресурсы. Основные рекомендации представлены ниже.

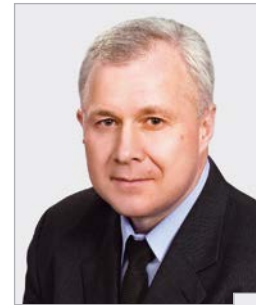
Рекомендация 1. У пациентов с обширным легким/среднетяжелым НЯК рекомендуется применять либо стандартные дозы месалазина (2-4 г в сутки), либо диазосвязанные 5-АСК, но не низкие дозы месалазина, сульфасалазина или оставлять без лечения (*сильная рекомендация, умеренное качество доказательств*). При этом пациенты, уже получавшие сульфасалазин для поддержания ремиссии или пациенты с выраженными симптомами артрита могут разумно выбирать сульфасалазин в дозе 2-4 г в сутки, если альтернативное лечение является дорогостоящим.

Эта рекомендация основывается на данных 18 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых сравнивалось действие различных доз месалазина или плацебо в лечении легкого/среднетяжелого НЯК. Низкие дозы определены как общая суточная доза <2 г, стандартная – как 2-4 г в сутки и высокая – >4 г в сутки. Как высокие дозы, так и стандартные, и месалазин в малых дозах превосходили плацебо при индукции ремиссии (ОР 0,75; 95% доверительный интервал – ДИ – 0,66-0,86 для высокой дозы; ОР 0,84; 95% ДИ 0,78-0,91 для стандартной; ОР 0,88; 95% ДИ 0,82-0,94 для низкой), и все дозы хорошо переносились пациентами. Как высокие, так и стандартные дозы месалазина при индукции ремиссии превосходили действие низких доз месалазина (ОР 0,81; 95% ДИ 0,71-0,92 для высоких доз; ОР 0,88; 95% ДИ 0,79-0,99 для стандартных), с тенденцией в пользу небольшого преимущества высоких доз по сравнению со стандартными (ОР 0,94; 95% ДИ 0,88-1,01). Для поддержания ремиссии и стандартные, и низкие дозы месалазина также превосходили плацебо (ОР 0,55; 95% ДИ 0,43-0,70 для стандартных доз; ОР 0,63; 95% ДИ 0,51-0,78 для низких), а стандартные превосходили низкие дозы месалазина (ОР 0,63; 95% ДИ 0,55-0,78). Преимущество высоких доз над стандартными в поддержании ремиссии отмечено не было (ОР 0,93; 95% ДИ 0,71-1,17).

Рекомендация 2. У пациентов с распространенным или левосторонним легким/среднетяжелым НЯК рекомендуется к пероральным 5-АСК добавлять ректальный месалазин (*условная рекомендация, умеренное качество доказательств*).

Данная рекомендация основана на 4 РКИ, в которых сравнивались комбинированное применение пероральных и ректальных форм 5-АСК для индукции ремиссии по сравнению с пероральным применением только сульфасалазина или стандартных доз месалазина. Установлено, что комбинированная терапия была более эффективной для индукции ремиссии (ОР 0,68; 95% ДИ 0,49-0,94) и превосходила пероральный прием только 5-АСК для поддержания ремиссии (ОР 0,45; 95% ДИ 0,20-0,97). В этих исследованиях клизмы использовались 2 раза в неделю или на протяжении 1 недели в течение месяца. Как пероральные, так и ректальные формы месалазина переносились хорошо. Таким образом, стратегия сочетания пероральной и топической терапии позволяет оптимизировать схемы применения 5-АСК для достижения более высоких показателей индукции и поддержания ремиссии, потенциально избегая эскалации терапии до кортикостероидов или иммуносупрессоров.

Рекомендация 3. У пациентов с легким/среднетяжелым НЯК и субоптимальным ответом на стандартную дозу месалазина или диазосвязанного 5-АСК, или при умеренной активности заболевания рекомендуется использовать высокую дозу месалазина (>4 г в сутки) в сочетании



С.М. Ткач



А.Э. Дорофеев



Ю.Г. Кузенко

с ректальным месалазином (*условная рекомендация для индукции ремиссии, низкое качество доказательств для поддержания ремиссии*).

Высокие дозы перорального месалазина имеют небольшое преимущество по сравнению со стандартной дозой как для индукции ремиссии (ОР 0,94; 95% ДИ 0,88-1,01), так аналогично и для поддержания ремиссии (ОР 0,93; 95% ДИ 0,73-1,17). Оптимизация применения высоких доз 5-АСК перорально в сочетании с ректальным применением может позволить некоторым пациентам избежать назначения кортикостероидов или иммуносупрессоров.

Рекомендация 4. У пациентов с легким/среднетяжелым НЯК пероральный месалазин предпочтительнее принимать 1 раз в день, а не несколько раз в день (*условная рекомендация, умеренное качество доказательств*).

В 4 РКИ, сравнивавших эквивалентные дозы месалазина 1 раз в день против нескольких, не было обнаружено значительной разницы в скорости индукции ремиссии (ОР 0,96; 95% ДИ 0,85-1,08), а в 11-ти РКИ аналогичные показатели были отмечены при поддержании ремиссии. Метаанализ обсервационных исследований у пациентов с различными хроническими заболеваниями продемонстрировал лучшую приверженность лечению при однократном приеме лекарств по сравнению с более сложными схемами дозирования. При поддерживающей терапии несоблюдение режима приема месалазина является распространенным явлением и ассоциируется с более высоким риском рецидива заболевания. Таким образом, эффективность однократного приема схожа с другими схемами дозирования, однако улучшает приверженность лечению и общий контроль заболевания.

Рекомендация 5. У пациентов с легким/среднетяжелым НЯК для индукции ремиссии предпочтительнее использовать пероральные стандартные дозы месалазина или диазосвязанного 5-АСК, а не будесонид ММХ или будесонид с контролируемым высвобождением в подвздошной кишке (*условная рекомендация, низкое качество доказательств*).

Исследование CORE-I сравнивало будесонид ММХ 6 мг или 9 мг в день, месалазин 2,4 г в день и плацебо. Какой-либо значительной разницы между будесонидом ММХ 9 мг в сутки и месалазином при индукции ремиссии выявлено не было (ОР 0,94; 95% ДИ 0,85-1,04) при аналогичной переносимости. Отдельное РКИ показало, что при

Продолжение на стр. 22.

С.М. Ткач, д. мед. н., профессор, Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины; **А.Э. Дорофеев**, д. мед. н., профессор, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика; **Ю.Г. Кузенко**, д. мед. н., профессор, Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

Современные подходы к лечению легкого и среднетяжелого неспецифического язвенного колита

По материалам последнего практического руководства АГА 2018 года

Продолжение. Начало на стр. 21.

индукции ремиссии будесонид с контролируемым илеальным высвобождением (КИВ) был менее эффективным, чем месалазин в высоких дозах (ОР 1,34; 95% ДИ 1,09-1,64). В испытании CORE-II будесонид ММХ и КИВ-будесонид были аналогично эффективны при индукции ремиссии (ОР 0,95; 95% ДИ 0,86-1,04) с сопоставимой переносимостью. Таким образом, в целом препараты будесонида не превосходят месалазин по индукции ремиссии. Отсутствие их превосходства над 5-АСК при индукции ремиссии, а также отсутствие долгосрочной эффективности при поддержании ремиссии и более высокий потенциал побочных эффектов будесонида сделали пероральные препараты 5-АСК предпочтительными для большинства пациентов с легким/среднетяжелым НЯК.

Рекомендация 6. У пациентов с легким/среднетяжелым проктитом или проктосигмоидитом предпочтительнее использовать клизмы или суппозитории с месалазином, а не пероральные формы. Тем не менее, если пациентам удобнее принимать месалазин перорально либо при недостаточной эффективности суппозиториях рекомендуется прием препаратов 5-АСК перорально (*условная рекомендация, очень низкое качество доказательств*).

Объединенный анализ 4 РКИ показал тенденцию в пользу ректального применения месалазина по сравнению с пероральным для индукции ремиссии (ОР 0,43; 95% ДИ 0,14-1,31), хотя и со значительной неоднородностью. После исключения 1 пробного исследования, сравнивающего высокие дозы ММХ-высвобождающегося месалазина против месалазина в клизмах, топические 5-АСК оказались значительно эффективнее пероральной терапии (ОР 0,28; 95% ДИ 0,14-0,56). В этих исследованиях топические 5-АСК применялись в виде клизм (месалазин 4 г 2-3 раза в неделю или непрерывно одну неделю в месяц).

Рекомендация 7. У пациентов с легким/среднетяжелым проктосигмоидитом, которые выбрали ректальный путь введения, предпочтительнее использовать клизмы с месалазином, нежели с кортикостероидом (*условная рекомендация, умеренное качество доказательств*). При этом их недостаточной эффективности рекомендуется применять ректальные формы стероидов в виде пены.

Объединенные результаты 4 РКИ показали, что месалазин в клизмах (4 г в сутки) более эффективен, чем плацебо для индукции ремиссии (ОР 0,50; 95% ДИ 0,35-0,73). Ректальное применение стероида для индукции ремиссии также оказалось эффективнее плацебо (ОР 0,73; 95% ДИ 0,66-0,80). Метаанализ 13 РКИ, сравнивающих ректальное применение 5-АСК и кортикостероидов, показал, что топические 5-АСК (клизмы 1-4 г в сутки или суппозитории 1 г в сутки) превосходят по эффективности топические кортикостероиды для индукции ремиссии (ОР 0,74; 95% ДИ 0,61-0,90).

Рекомендация 8. Тем пациентам с легким/среднетяжелым язвенным проктитом, которые выбрали ректальную терапию, рекомендуется применять свечи с месалазином (*сильная рекомендация, умеренное качество доказательств*).

Объединенный анализ 4 РКИ показал, что суппозитории месалазина (1-1,5 г в сутки) более эффективны, чем плацебо в индукции ремиссии (ОР 0,44; 95% ДИ 0,34-0,56). Поддерживающая терапия месалазином в суппозиториях (0,5-1 г 1 раз в день трижды в неделю) также превосходила плацебо (ОР 0,50; 95% ДИ 0,32-0,79). Суппозитории месалазина, как правило, хорошо переносятся, лучше всасываются и дают мало побочных эффектов.

Рекомендация 9. У пациентов с легким/среднетяжелым язвенным проктитом или проктосигмоидитом, которые интолерантны или рефрактерны к суппозиториям с месалазином, для индукции ремиссии предпочтительнее использовать ректальные формы кортикостероидов, чем оставлять пациента вообще без лечения (*условная рекомендация, низкое качество доказательств*).

Хотя РКИ по кортикостероидным суппозиториям не проводились, косвенные данные предполагают преимущества ректальных кортикостероидов у пациентов с язвенным проктосигмоидитом. Кроме того, некоторые пациенты с выраженной симптоматикой проктита могут хорошо переносить пенный препарат и отмечают меньший

дискомфорт и улучшенное всасывание по сравнению с суппозиториями.

Рекомендация 10. У пациентов с легким/среднетяжелым НЯК, рефрактерным к оптимизированной пероральной и ректальной терапии препаратами 5-АСК, рекомендуется независимо от распространенности процесса добавлять либо преднизон, либо будесонид ММХ перорально (*условная рекомендация, низкое качество доказательств*).

Имеется только одно РКИ у пациентов с легким/среднетяжелым НЯК, показавшее, что добавление будесонида ММХ к 5-АСК было более эффективным, чем добавление плацебо к 5-АСК для индукции ремиссии (ОР 0,95; 95% ДИ 0,89-1,00). Исследований, в котором бы сравнивались будесонид ММХ с системными кортикостероидами, не проводилось. Имеются 3 РКИ, в которых сравниваются прием кортикостероидов II поколения (КИВ-будесонида, беклометазона и флутиказона) с преднизолоном или преднизолоном перорально для индукции ремиссии. Объединенные результаты этих 3 исследований показали, что значительной разницы в индукции ремиссии не было (ОР 1,04; 95% ДИ 0,96-1,13). Частота возникновения побочных эффектов, связанных с приемом стероидов, была значительно ниже при приеме кортикостероидов II поколения (ОР 0,32; 95% ДИ 0,16-0,64).

Рекомендация 11. У пациентов с легким/среднетяжелым НЯК АГА не дает никаких рекомендаций по применению пробиотиков, что связано с отсутствием достаточных доказательств их эффективности.

Имеются 7 РКИ, включивших 585 пациентов с легким/среднетяжелым НЯК, показавшие, что пробиотики не имели явных преимуществ над плацебо для индукции ремиссии (ОР 0,88; 95% ДИ 0,69-1,12). Примечательно, что в этих исследованиях использовались несколько разных пробиотиков, в том числе виды *Bifidobacterium*, *Lactobacillus acidophilus*, VSL # 3 и *Escherichia coli* Nissle 1917. Также в 2 РКИ не было никакой разницы между пробиотиками и плацебо в частоте поддержания ремиссии (ОР 0,82; 95% ДИ 0,63-1,06). Таким образом, хотя пробиотики популярны среди пациентов с НЯК, их польза для индукции или поддержания ремиссии остается неясной.

Рекомендация 12. У пациентов с легким/среднетяжелым НЯК, несмотря на терапию 5-АСК, АГА не дает никаких рекомендаций по применению куркумина, что связано с отсутствием достаточных доказательств эффективности.

Объединенные результаты 3 РКИ, включивших 169 пациентов с легким/среднетяжелым НЯК, показали, что добавление куркумина к стандартным дозам месалазина демонстрировало тенденцию к большей эффективности по сравнению с плацебо (ОР 0,70; 95% ДИ 0,48-1,03), однако результаты были слишком гетерогенны.

Рекомендация 13. У пациентов с легким/среднетяжелым НЯК без сопутствующей инфекции *Clostridium difficile* АГА рекомендует проводить трансплантацию фекальной микробиоты (ТФМ) только в рамках клинических испытаний.

Объединенный анализ 4 РКИ, включивших 281 пациента с активным НЯК, показал, что ТФМ была более эффективна, чем плацебо, в индукции клинической ремиссии (ОР 0,80; 95% ДИ 0,71-0,89) и эндоскопической ремиссии (ОР 0,77; 95% ДИ 0,63-0,93). ТФМ, как правило, хорошо переносится и достаточно редко дает серьезные побочные эффекты. Для отслеживания отдаленных результатов и определения потенциальных рисков ТФМ необходимы дальнейшие наблюдения.

Таким образом, современные данные, полученные в доказательных исследованиях, подтверждают использование стандартной дозы месаламина или диазосвязанного 5-АСК для индукции и поддержания ремиссии у пациентов с легким/среднетяжелым НЯК. Комбинированное применение пероральных и ректальных форм 5-АСК у пациентов с распространенным процессом, также как и повышение доз до высоких у больных с субоптимальным ответом на стандартные дозы, повышают уровень индукции ремиссии. Пациентам с легким/среднетяжелым НЯК и умеренной симптоматикой целесообразно с самого начала назначать комбинированное применение пероральных и ректальных форм 5-АСК. Пациенты с проктосигмоидитом или проктитом могут применять только топические ректальные формы 5-АСК, что предпочтительнее, чем применение пероральных форм.

На фармацевтическом рынке Украины имеются несколько различных препаратов 5-АСК. Одним из наиболее эффективных и безопасных справедливо считается Пентаса, которая является наиболее употребляемым препаратом 5-АСК в мире. Преимущество этого препарата 5-АСК перед другими состоит в том, что он представляет собой микрогранулы, покрытые полупроницаемой осмотически активной этилцеллюлозной оболочкой, благодаря которой 5-АСК постепенно высвобождается по всей длине кишечной трубки (от двенадцатиперстной до прямой кишки) при любом уровне pH кишечной среды. До 75-80% высвобождающегося месалазина при пероральном приеме препарата Пентаса достигают толстого кишечника. То есть Пентаса является единственным препаратом месалазина, у которого высвобождение 5-АСК не зависит от уровня pH среды и скорости транзита по кишечнику, что дает возможность использовать его при любой локализации воспалительного процесса. Кроме того, наличие этилцеллюлозной оболочки препятствует резким скачкам концентрации активного вещества в крови, ответственного за развитие побочных эффектов, что характерно для других препаратов 5-АСК с pH-зависимым высвобождением. Пассаж и высвобождение месалазина при пероральном применении не зависят от приема пищи. К преимуществам следует также отнести то, что Пентаса выпускается как в виде таблеток и гранул пролонгированного действия, так и в виде суппозиториях, ректальной суспензии. Эти формы рекомендованы в практическом руководстве АГА. Следует отметить, что гранулы Пентаса пролонгированного действия (по 1 и 2 г) принимаются 1 раз в день, что также рекомендуется последним практическим руководством АГА.

Пациенты с субоптимальным ответом или непереносимостью ректального месалазина должны применять ректальные формы кортикостероидов в виде клизм или пены. Пациентам с неадекватным ответом на оптимизированные дозы 5-АСК требуется эскалация терапии до применения перорального преднизолона или будесонида ММХ.

В настоящее время пока нет четких рекомендаций относительно применения пробиотиков, куркумина или трансплантации фекальной микробиоты у пациентов с легким/среднетяжелым НЯК, хотя на сегодняшний день эти методы лечения считаются безопасными. Необходимо изучение их эффективности и безопасности по сравнению со стандартной терапией, а также развитие и валидация инструментов для стратификации риска и выявления пациентов с легким/среднетяжелым НЯК, у которых высок риск прогрессирования заболевания до среднетяжелого/тяжелого и/или колэктомии. Необходимо также лучшее понимание оптимальных схем дозирования препаратов 5-АСК, в частности, выявление группы пациентов, которые могут получать преимущества от первоначального применения высоких доз перорального или ректального месалазина. Также требуется дальнейшее изучение эффективности и побочных эффектов будесонида и системных кортикостероидов у пациентов, которые адекватно не реагируют на препараты 5-АСК. Наконец, необходимо продолжение исследований для выявления соответствующих пациентов с легким/среднетяжелым НЯК, которые нуждаются в эскалации терапии иммуномодуляторами и/или биологическими препаратами.

Литература

- Cynthia W.K., Siddharth S., Feuerstein J.D., Falck-Ytter C., Falck-Ytter Y., Raymond K. Cross, on behalf of the American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis. Gastroenterology 2019; 156: 748-764.
- Hanauer S.B., Stromberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. Clin Gastroenterol Hepatol. 2004; 2 (5): 379-388.
- Farup P.G., Hinterleitner T.A., Lukas M. et al. Mesalazine 4 g daily given as prolonged-release granules twice daily and four times daily is at least as effective as prolonged-release tablets four times daily in patients with ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis. 2001; 7: 237-242.
- Hanauer S., Schwartz J., Robinson M. et al. Mesalamine capsules for treatment of active ulcerative colitis: results of a controlled trial. Pentasa Study Group. Am J Gastroenterol. 1993; 88: 1188-1197.
- Farup P.G., Hinterleitner T.A., Lukas M. et al. Mesalazine 4 g daily given as prolonged-release granules twice daily and four times daily is at least as effective as prolonged-release tablets four times daily in patients with ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis. 2001; 7: 237-242.
- 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; 54 (7): 960-965.
- Flourie B., Hagege H., Tucut G. et al. Randomised clinical trial: once- vs. twice-daily prolonged-release mesalazine for active ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2013; 37: 767-775.
- Hanauer S.B. Dose-ranging study of mesalamine (PENTASA) enemas in the treatment of acute ulcerative proctosigmoiditis: results of a multicentered placebo-controlled trial. The U.S. PENTASA Enema Study Group. Inflamm Bowel Dis. 1998; 4: 79-83.
- Dignass A.U., Bokemeyer B., Adamek H. et al. Mesalamine once daily is more effective than twice daily in patients with quiescent ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009; 7: 762-769.

ПЕНТАСА – єдиний рН-незалежний месалазин

ПЕНТАСА



Різні пацієнти – вибір один




ПЕНТАСА
месалазин

Інформація для співробітників охорони
здоров'я. За повною інформацією
звертайтеся до представництва компанії

ТОВ «Феррінг Україна»,
бул. Вацлава Гавела, 4,
БЦ «Сільвер центр», 4 пов.,
Київ, Україна 03067, т. +38 (044) 351 18 17
[fering@ferring.com.ua](mailto:ferring@ferring.com.ua), www.ferring.com.ua

FERRING
PHARMACEUTICALS