

ПРИМЕНЕНИЕ АМИНОСАЛИЦИЛАТОВ ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ

Е.А. Белоусова, Н.В. Никитина

МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Контакты: Елена Александровна Белоусова e.belousova@mtu-net.ru

Рассмотрены различные аспекты применения препаратов 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) при язвенном колите. Подробно разбираются механизмы действия указанной группы и их точки приложения в воспалительном каскаде при этом заболевании. Дана общая характеристика разных препаратов 5-АСК, приведены особенности их фармакодинамики, определяющие целесообразность их назначения в разных клинических ситуациях. Перечислены показания для применения с указанием схем лечения и длительности их использования при обострении и ремиссии язвенного колита. Подробно рассмотрено лечение дистальных форм заболевания с применением разных лекарственных форм 5-АСК. Особое внимание уделено длительности проведения поддерживающей терапии в зависимости от цели — профилактика рецидива заболевания или рака толстой кишки. Описаны механизмы антиканцерогенного действия аминосалицилатов и целесообразность их использования в качестве средства для профилактики рака при язвенном колите.

Ключевые слова: 5-АСК, сульфасалазин, месалазин, язвенный колит, рак толстой кишки

AMINO SALICYLIC ACID DERIVATIVES IN THE TREATMENT OF ULCERATIVE COLITIS

E.A. Belousova, N.V. Nikitina

Moscow Regional Research Clinical Institute

Contacts: Elena Aleksandrovna Belousova e.belousova@mtu-net.ru

Different aspects of clinical application of amino salicylic acid derivatives for ulcerative colitis are reviewed. Mechanisms of action of these medications and their role in the suppression of the development of different stages of inflammation are analyzed in details. Overall characteristics of different derivatives of amino salicylic acid and peculiarities of pharmacodynamics determining the appropriateness of their clinical application are described. The indications of these group agents' administrations are specified with pointing out to the schemes of treatment and duration of their use for exacerbation and remission of ulcerative colitis. Detailed account is given for the use of various derivatives of amino salicylic acid in the treatment of distal forms of ulcerative colitis. Special accent is made on the duration of supportive treatment with these drugs according to the end-point: prophylaxis of the disease relapse or prevention of colon cancer development. The mechanism of anticancer action of amino salicylic acid derivatives and appropriateness of their use as a mean of preventing cancer development in patients with ulcerative colitis according to controlled trials are described.

Key words: amino salicylic acid derivatives, sulfasalazine, mesalazine, ulcerative colitis, colon cancer

Начиная с 1946 г. препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) прочно вошли в арсенал лечебных средств при язвенном колите (ЯК). Аминосалицилаты (сульфасалазин и месалазин) традиционно используются как препараты 1-й линии при легких и среднетяжелых формах заболевания для купирования атаки, индукции и поддержания ремиссии [1–3].

Механизм действия аминосалицилатов

Механизм действия 5-АСК обусловлен ингибированием медиаторов воспаления (производных арахидоновой кислоты и провоспалительных цитокинов), участвующих в реализации межклеточных взаимодействий и развитии воспаления при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК). В отличие от дериватов

салициловой кислоты (аспирина, нестероидных противовоспалительных средств — НПВС), которые блокируют циклооксигеназный путь арахидонового каскада и избирательно ингибируют синтез простагландинов, аминосалицилаты оказывают многонаправленное влияние на синтез метаболитов арахидоновой кислоты (рис. 1). Так, высокие дозы 5-АСК и сульфасалазина подавляют продукцию простагландинов, а низкие — могут ее стимулировать [4]. Это принципиально важный момент, так как простагландины при ВЗК играют такую же протективную роль для слизистой оболочки кишечника, как и для слизистой оболочки желудка при язвенной болезни. Их дефицит снижает защитные функции слизистой оболочки. Главная точка

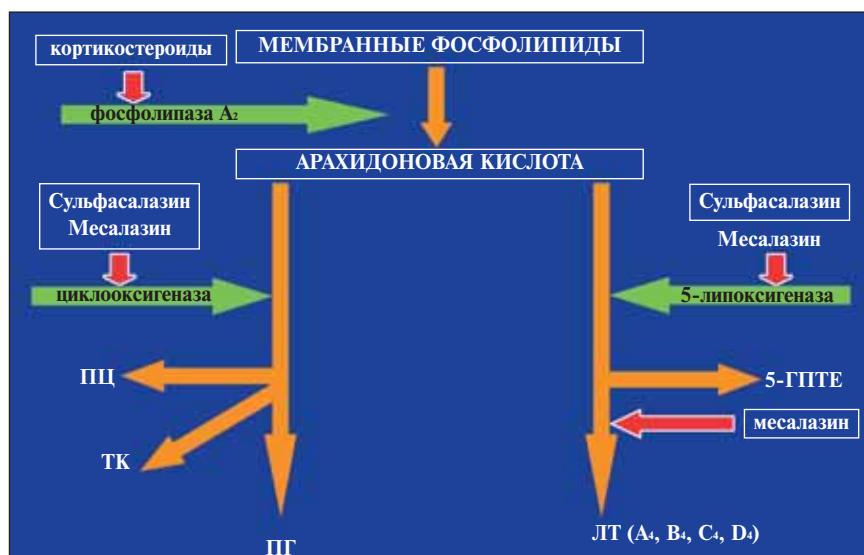


Рис. 1. Пути метаболизма арахидоновой кислоты и точки приложения лекарственных средств
 ГПЕТЕ – гидропероксизикозатетраеновые кислоты, ЛТ – лейкотриены, ПГ – простагландины, ТК – тромбоксаны, ПЦ – простаглицлины

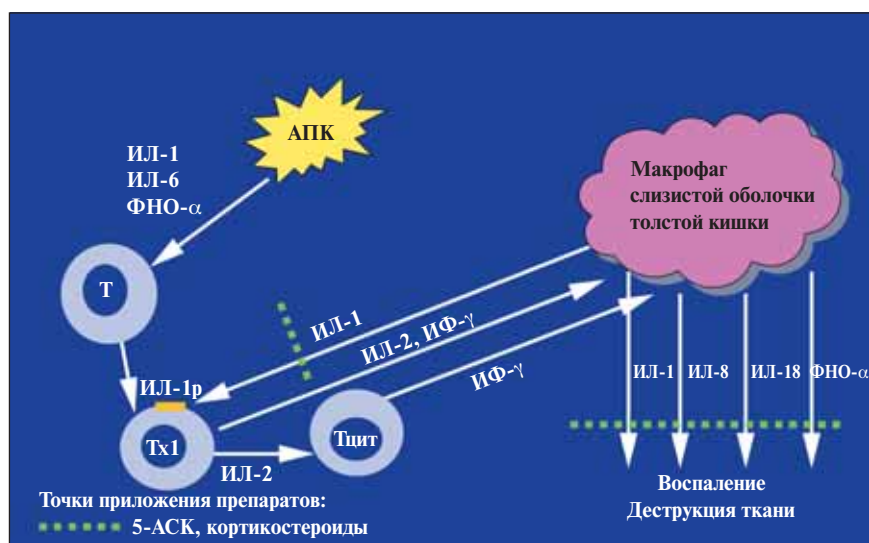


Рис. 2. Схема межклеточных взаимодействий в очаге поражения и точки приложения лекарственных средств при ВЗК

T – T-лимфоциты, Th1 – клетки 1-го типа, Th17 – цитотоксические клетки, АПК – антигенпрезентирующая клетка, ИФ – интерферон

приложения 5-АСК в арахидоновом каскаде – это фермент 5-липооксигеназа, в результате действия которого образуются эйкозаноиды перекиси и гидроперекиси жирных кислот и лейкотриены [2, 4]. Последние, в первую очередь лейкотриен B_4 , играют основную роль в развитии воспаления (см. рис. 1) [5]. 5-АСК подавляет также синтез провоспалительных цитокинов макрофагального происхождения: интерлейкинов (ИЛ) – ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18 и фактора некроза опухолей- α (ФНО- α), продукцию антител В-лимфоцитами, нейтрализует свободные кислородные радикалы (рис. 2) [6]. Кроме того, показано, что 5-АСК способна подавлять ядерный фактор NF κ B, ответственный за синтез провоспалительных цитокинов [6].

Характеристика препаратов 5-АСК

Сульфасалазин, синтезированный в 1946 г., представляет собой 5-АСК, соединенную азотистой связью с сульфаниламидом (сульфапиридином). Сульфапиридин является инертной частью молекулы, препятствует всасыванию препарата в тощей кишке и фактически служит переносчиком 5-АСК в толстую кишку. Связь между 5-АСК и сульфаниламидом расщепляется в подвздошной и толстой кишке под влиянием бактериальных ферментов (азоредуктаз), и освобожденная 5-АСК оказывает свое противовоспалительное действие, блокируя синтез медиаторов в слизистой оболочке толстой кишки (СОТК). Свободная 5-АСК лишь на 20–30% всасывается из толстой кишки, поэтому ее системное действие очень незначительно. Основная часть препарата остается в просвете кишки и в кишечном эпителии в частично ацетилированном виде. Таким образом, высвободившаяся из сульфасалазина 5-АСК оказывает преимущественно местное действие. Терапевтическая доза сульфасалазина назначается до достижения клинко-эндоскопической ремиссии (в течение 4–8 нед), после чего рекомендуется прием поддерживающей дозы для профилактики рецидива на протяжении в среднем 1,5 года после стихания атаки ЯК. Однако длительность противорецидивной терапии может варьировать в более широких пределах (от 6 мес до 2 лет) в зависимости от индивидуального характера течения заболевания и частоты рецидивирования [1, 4].

Несмотря на более чем 50-летнюю историю, сульфасалазин не утратил своего клинического значения, хотя у него есть существенные недостатки, ограничивающие возможность увеличения доз и длительность приема. Сульфасалазин токсичен и обладает широким спектром побочных реакций, среди которых: лейкопения с агранулоцитозом, токсико-аллергические кожные проявления, нарушение функции почек, панкреатит, бесплодие у мужчин и др. Эти реакции встречаются у 15–20% боль-

ных. Развитие побочных эффектов связано с сульфаниламидной частью препарата, поскольку сульфамиридин почти полностью всасывается из толстой кишки и метаболизируется в печени.

Месалазин. Проблема токсичности была решена благодаря созданию препаратов 5-АСК без сульфамиридина в молекуле (месалазин, олсалазин, балсалазид). Эти лекарственные средства не уступают сульфасалазину по эффективности, а возможно, и превосходят его, но лишены присущих ему побочных эффектов. Наибольшее распространение как за рубежом, так и в России получил *месалазин (месаламин)*. Препараты таблетированного месалазина, производимые в разных странах, сходны по действию и эффективности и представляют собой 5-АСК в защитном покрытии. Они различаются характером энтеросолюбильного покрытия (эудрагитное, акриловое или этилцеллюлозное) и, соответственно, местом и скоростью освобождения 5-АСК в кишечнике [1, 4, 7]. Существует четкая корреляция между внутрипросветной концентрацией 5-АСК и клинической эффективностью, поэтому локализация поражения обязательно должна учитываться при назначении препаратов 5-АСК. Растворение энтеросолюбильного эудрагитного покрытия большинства препаратов месалазина (салофальк, азакол, самезил, клаверсал, мезакол и др.) и высвобождение 5-АСК зависят от pH в просвете кишки и происходят при его определенных значениях (pH>6,0–7,0) в терминальном отделе подвздошной кишки и в толстой кишке, где и достигается максимальная лечебная концентрация 5-АСК. Из этого следует, что месалазин оптимален для лечения ЯК и терминального илеита при болезни Крона. Многолетние исследования свидетельствуют о его высокой эффективности при указанной локализации патологического процесса. В России многолетний опыт применения месалазина приобретен на основании работы с препаратом *салофальк*, который используется для лечения и профилактики рецидивов ВЗК и имеет минимум побочных эффектов, связанных с индивидуальной непереносимостью препарата.

Показания к назначению аминосалицилатов

Цели лечения при ЯК включают подавление активности воспалительного процесса, индукцию и поддержание ремиссии, профилактику осложнений и улучшение качества жизни пациентов. Применение 5-АСК при ЯК полностью соответствует этим целям, однако это касается только легких и среднетяжелых форм заболевания. При тяжелом течении эти препараты неэффективны.

ЯК с распространенным поражением в стадии обострения

Аминосалицилаты используются как базисные средства для приема внутрь в период атаки ЯК [1–3, 7]. При пероральном приеме максимальная концентрация 5-АСК достигается в основном в подвздошной и слепой кишке, а также в восходящем и реже —

в поперечном отделах толстой кишки. В левой половине ободочной кишки концентрация 5-АСК значительно ниже, а в сигмовидной и прямой кишке минимальна, здесь препарат практически отсутствует [8]. С учетом этого прием аминосалицилатов внутрь эффективен при распространенном ЯК (тотальном, субтотальном и, в меньшей степени, левостороннем). При легком течении ЯК обычно достаточно назначения препаратов 5-АСК — сульфасалазина в дозе 3–4 г/сут или месалазина — 3 г/сут. Необходимости в применении гормональных средств, как правило, не возникает, исключая редкие рефрактерные к 5-АСК случаи. При ЯК средней тяжести используются сульфасалазин в дозе 4–6 г/сут или месалазин — 4–4,8 г/сут. При отсутствии эффекта через 2–3 нед назначают кортикостероиды.

ЯК в стадии ремиссии

При ЯК проведение длительной противорецидивной терапии является обязательным правилом при отсутствии противопоказаний. Отказ от поддерживающего лечения в большинстве случаев быстро приводит к обострению. В случае индукции и достижения ремиссии аминосалицилатами эти же препараты, безусловно, служат основными средствами для поддерживающего лечения. При распространенных формах ЯК препаратом выбора для пролонгированной терапии является месалазин. Сульфасалазин, вследствие высокой токсичности, нежелателен для длительного приема. Профилактика рецидива ЯК требует проведения пролонгированной терапии в течение 1,5–2 лет после стихания атаки и достижения ремиссии. Доза месалазина составляет 1,5 г/сут, сульфасалазина — 2 г/сут.

Применение препаратов 5-АСК неэффективно при поддерживающей терапии ЯК в случаях формирования стероидозависимого или стероидорезистентного течения заболевания. В этих случаях используют азатиоприн [3, 9].

Дистальный ЯК

При дистальных формах ЯК (проктитах, проктосигмоидитах), а в ряде случаев при левостороннем колите рекомендуется местное лечение. Для этого существуют лекарственные формы месалазина в виде клизм, пен, гелей и свечей.

Ректальные формы 5-АСК по эффективности считаются препаратами 1-й линии (имеют приоритет перед стероидами) для достижения как клинической, так и эндоскопической ремиссии [10, 11]. При лечении проктосигмоидита используются клизмы с месалазином (салофальком) по 2 и 4 г/сут в зависимости от степени активности. Некоторые исследования свидетельствуют, что применение 1, 2 или 4 г месалазина ректально имеет одинаковую эффективность, однако клинический опыт большинства гастроэнтерологов всего мира показывает, что суточная доза препаратов для ректального введения при ак-

Лечение дистального и левостороннего ЯК

Форма ЯК	Вид лечения	Рекомендуемая доза	Длительность
Проктит	Месалазин свечи	500 мг 4 раза в день, 1 г 2 раза в день 500 мг 2 раза в день, 1 г 1 раз на ночь, минимально 500 мг через день	4–8 нед до достижения ремиссии 1,5 года – противорецидивная терапия
Проктосигмоидин	Месалазин клизмы Гидрокортизон ректально капельно или клизмы Будезонид клизмы Месалазин клизмы	2 г 2 раза, 4 г 1 раз в день 125 мг 2 раза в день, 250 мг 1 раз на ночь 2–4 мг на ночь 2 г ежедневно или через день	4–8 нед до достижения ремиссии 1,5 года – противорецидивная терапия
Левосторонний колит	Месалазин клизмы Гидрокортизон ректально Будезонид клизмы + месалазин перорально или сульфасалазин Месалазин перорально или сульфасалазин	2–4 г/сут 125–120 мг 2–4 мг на ночь 2 г/сут 3–4 г/сут 1,5–2 г/сут 2 г/сут	4–8 нед до достижения ремиссии Противорецидивная терапия
Рефрактерный дистальный колит	Преднизолон перорально + месалазин или стероиды ректально Месалазин клизмы или свечи	40–60 мг	До достижения ремиссии Противорецидивная терапия

тивном воспалительном процессе такая же, как при пероральном приеме 3–4 г/сут. Эта доза позволяет достаточно быстро достичь ремиссии при благоприятном течении болезни, однако в случае необходимости прием продолжается до 30 нед без снижения дозы. Для лечения язвенного проктита назначают месалазин в суппозиториях. Суточная доза составляет 1–2 г/сут однократно или в 2 приема. У детей применяются более низкие дозировки в суппозиториях по 250 мг 2–3 раза в день.

Дозы, схема и длительность лечения дистального ЯК аминосалицилатами аналогичны таковым при распространенных формах заболевания. Больные нуждаются в обязательном проведении пролонгированного противорецидивного лечения местно-действующими препаратами в течение длительного времени. Поддерживающая доза может составлять 1 г/сут месалазина ректально ежедневно, через день или хотя бы 2 раза в неделю. Экономический анализ показал, что даже при высокой стоимости препаратов месалазина для местного введения пролонгированная терапия более выгодна для больного, а общая стоимость лечения в год ниже, поскольку траты на длительные поддерживающие дозы меньше, чем траты на высокие дозы препаратов при рецидивах [10].

Вопрос о целесообразности комбинированного лечения пероральными и ректальными аминосалицилатами носит спорный характер. Эффективность использования таких комбинаций в терапии язвенного проктита сомнительна, для проктосигмоидита не доказана, но для левостороннего колита может быть оптимальной [8].

Недавно созданные новые ректальные формы препаратов в виде пены для лечения активного ЯК с дистальным или левосторонним поражением обладают более выраженным действием и лучшей переносимостью за счет равномерного распыления и долгого контакта со слизистой оболочкой по сравнению с такими же клизмами и свечами, особенно у тех больных, которые из-за активного воспаления не в состоянии удержать даже минимальные объемы жидкости в прямой кишке [7, 12, 13]. При отсутствии ответа на лечение аминосалицилатами в течение 2–4 нед рекомендуется перейти на местное введение гормональных средств (будесонид, гидрокортизон и др.) [14]. В случае дальнейшей неэффективности возможно сочетание местного лечения 5-АСК или стероидами с пероральным назначением месалазина либо сульфасалазина.

Обычно клинический эффект местного лечения развивается быстро, однако в ряде случаев дистальные формы ЯК отличаются большим упорством и рефрактерностью к лечению. В соответствии с положениями, разработанными на международном рабочем совещании (1991), дистальный ЯК считают резистентным к лечению, если в течение 6–8 нед при ректальном использовании аминосалицилатов и кортикостероидов или при комбинации местного лечения и месалазина орально ремиссия не достигнута [15].

При установленной резистентности и отсутствии эффекта от местного лечения прибегают к системному назначению преднизолона в средних дозах — по 40–60 мг/сут до достижения улучшения, затем вновь следует перейти к ректальному введению

препаратов 5-АСК (см. таблицу). Эти рекомендации имеют чисто эмпирический характер и не подтверждены контролируемыми исследованиями.

ЯК и рак толстой кишки

Известно, что ЯК связан с повышенным риском развития рака толстой кишки (РТК) [16–18]. Считается, что этот риск в 7–8 раз выше у больных ЯК, чем в общей популяции. Метаанализ, проведенный по результатам 194 исследований, показал, что заболеваемость РТК среди больных ЯК колеблется в интервале 3–6/1000 случаев в год [17]. В России частота РТК при ЯК составляет, по данным разных авторов, от 1,6 до 6,1% [19, 20]. В связи с этим остро стоит вопрос о профилактике РТК у этой категории пациентов. Как показали многочисленные исследования, аminosалицилаты, используемые в качестве базисных препаратов для лечения ЯК, обладают и антиканцерогенным действием. Возможность ингибирования опухолевого роста уже обсуждалась для аспирина и НПВС [21]. Сходство структуры и механизмов действия салицилатов и аminosалицилатов позволило предполагать у последних возможность обладания антиканцерогенными свойствами. Это было подтверждено в ретроспективном исследовании [22], в котором РТК был обнаружен у 3% пациентов с ЯК, регулярно получавших препараты 5-АСК, в то время как у больных, не принимавших эти препараты, рак развился в 31% случаев. В большом популяционном исследовании, проведенном в Швеции, в которое были включены более 3000 пациентов с ЯК с последующим их наблюдением в течение 10 лет, было продемонстрировано достоверное снижение относительного риска развития РТК у больных при систематическом приеме аminosалицилатов по отношению к тем, кто принимал препараты эпизодически. В частности, у пациентов, получавших сульфасалазин, риск снижался до 0,38 при сравнении с больными того же возраста и пола с такой же продолжительностью и тяжестью заболевания, но без проведения у них поддерживающей терапии [23–25]. Было также

продемонстрировано, что длительный регулярный прием 5-АСК снижает риск развития РТК на 75–81% по сравнению с контрольной группой, причем месалазин показал значительно более высокую эффективность, чем сульфасалазин [26]. Механизм действия аminosалицилатов на опухоли обусловлен их способностью тормозить пролиферацию и усиливать апоптоз клеток эпителия толстой кишки [24, 27]. Применение месалазина (салофалька) в терапевтических дозах в течение 4 нед у больных ЯК сопровождается снижением индекса пролиферации эпителиальных клеток в СОТК в 2–6 раз по отношению к исходным показателям [28].

Поскольку длительный прием сульфасалазина ограничен возможностью возникновения побочных эффектов, препаратом выбора не только для предотвращения рецидива, но и для профилактики РТК при ЯК является месалазин. Следует полагать, что прием месалазина в качестве антиканцерогенного препарата должен быть более длительным, чем его использование для профилактики рецидива, возможно пожизненным [29, 30]. Такой пролонгированный прием способствует снижению пролиферативной активности эпителия и уменьшает вероятность развития РТК в группах риска. Согласно общим рекомендациям, поддерживающая доза независимо от основной задачи составляет 2 г как для месалазина, так и для сульфасалазина. В то же время обсуждается целесообразность применения для поддерживающей терапии более высоких доз, практически равных терапевтической (3–4 г месалазина) [31]. Это связано с тем, что пока неизвестно, какая именно доза оказывает оптимальный антиканцерогенный эффект и показана для профилактики рака.

Таким образом, существуют клинические и экспериментальные подтверждения антиканцерогенного действия препаратов 5-АСК. Однако требуются расширенные клинические исследования для определения минимальной необходимой дозы препаратов и оптимальных сроков его приема.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит. М., ГЭОТАР-Мед; 2001.
2. Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона. М., Триада; 2002.
3. Sandborn W.J. Medical management of ulcerative colitis. In: Inflammatory bowel disease—from bench to bedside. S. Targan, S. Shanahan, L. Karp, eds. 2nd ed. London, Kluwer Academic publishers; 2002. p. 605–30.
4. Egan L.J., Sandborn W.J. Clinical pharmacology in inflammatory bowel disease: optimizing current medical therapy. In: Inflammatory bowel disease—from bench to bedside. S. Targan, S. Shanahan, L. Karp, eds. 2nd ed. London, Kluwer Academic

- publishers; 2002. p.495–522.
5. Donovitz M. Arahidinic acid metabolites and there role in inflammatory bowel disease. An update requiring addition in a pathway. *Gastroenterology* 1985;88:580–7.
6. Zimmerman M., Jewel D. Cytokins and mechanism of action of glucocorticoids and aminosalicylates in the treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10(Suppl 2):93–8.
7. Hanauer S.B. Review article: aminosalicylates in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(Suppl 4):60–5.
8. Frieri G., Pimpo M.T., Palumbo G.C.

- et al. Rectal and colonic mesalazine concentration in ulcerative colitis oral vs oral plus topical treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1413–7.
9. Sandborn W.J. Marion J.F. Medical management of ulcerative colitis. Inflammatory bowel disease—from bench to bedside. In: Inflammatory bowel disease—from bench to bedside. S. Targan, S. Shanahan, L. Karp, eds. 2nd ed. London, Kluwer Academic publishers; 2002. p. 605–29.
10. Cohen R.D., Woseth D.M., Thisted R.A., Hanauer S.B. A meta-analysis and overview of the literature on treatment options for left-side ulcerative colitis

- and ulcerative proctitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1263–76.
11. Marshall J.K., Irvine E.J. Rectal corticosteroids versus alternative treatment in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 1997;40:775–81.
 12. Ardizzone S., Doldo P., Ranzi T. et al. Mesalazine foam (Salofalk foam) in the treatment of active distal ulcerative colitis. A comparative trial vs. Salofalk enema. The SAF-3 study group. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31:677–84.
 13. Pokrotnieks J., Marlicz K., Paradowski L. et al. Efficacy and tolerability of mesalazine foam enema (Salofalk foam) for distal ulcerative colitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1191–8.
 14. Rufe W., Fruhmorgen P., Huber W., Kimmig J.M. Budesonide foam as a new therapeutic concept in the therapy of distal ulcerative colitis in comparison to mesalazine enemas. An open, controlled, randomized and prospective multicenter pilot study [in German]. *Z Gastroenterol* 2000;38:287–93.
 15. Jarnerot G., Lennard-Jones J., Brynskov J. Working team report: Medical treatment of refractory distal ulcerative colitis. *Gastroenterol Int* 1991;4:93–8.
 16. Bernstein C.N., Blanchard J.F., Kliever E., Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer* 2001;91:854–62.
 17. Eaden J., Abrams K., Mayberry J.F. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001;48:526–35.
 18. Ekblom A., Helmick C., Zack M., Adami H.O. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med* 1990;323:1228–33.
 19. Никитина Н.В., Белоусова Е.А. Язвенный колит и рак толстой кишки. Формирование групп риска, скрининг и профилактика. *Фарматека* 2004;(13):39–44.
 20. Киркин Б.В., Капуллер Л.Л., Маят К.Е. и др. Рак толстой кишки у больных неспецифическим язвенным колитом. *Клин мед* 1988;(9):108–13.
 21. Hixson L.J., Alberts D.S., Kruttsch M. et al. Antiproliferative effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs against human colon cancer cells. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3:433–8.
 22. Moody G.A., Jayanthi V., Probert C.S.J. et al. Long-term therapy with sulphasalazine protects against colorectal cancer risk and compliance with treatment in Leicestershire. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8(12):1179–83.
 23. Brown W.A., Farmer K.S., Skinner S.A. et al. 5-aminosalicylic acid and olsalazine inhibit tumor growth in a rodent model of colorectal cancer. *Dig Dis Sci* 2000;45:1578–84.
 24. Bus P.J., Nagtegaal I.D., Verspaget H.W. et al. Mesalazine-induced apoptosis of colorectal cancer: on the verge of a new chemopreventive era? *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1397–402.
 25. Ekblom A., Kornfeld D. Sulphasalazine use as a preventive factor for colorectal cancer in ulcerative colitis patients – a review (Clinical review). *Inflammatory Bowel Disease* 1996;2(4):276–8.
 26. Eaden J., Abrams K., Ekblom A. et al. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:145–53.
 27. Reinacher-Schick A., Seidensticker F., Petrasch S. et al. Mesalazine changes apoptosis and proliferation in normal mucosa of patients with sporadic polyps of the large bowel. *Endoscopy* 2000;32(3):245–54.
 28. Белоусова Е.А., Златкина А.Р., Казанцева И.А., Исаков В.А. Пролiferативная активность толстокишечного эпителия при язвенном колите. Материалы научной сессии ЦНИИГ. М; 1998.
 29. Velayos F.S., Loftus E.V., Jess T. et al. Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology* 2006;130:1941–9.
 30. Munkholm P., Loftus E.V., Reinacher-Schick A. et al. Prevention of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: value of screening and 5-aminosalicylates. *Digestion* 2006;73:11–9.
 31. Белоусова Е.А., Никитина Н.В. Химиопрофилактика колоректального рака: молекулярные механизмы антиканцерогенного действия аminosалицилатов нестероидных противовоспалительных препаратов. *Фарматека* 2005;(14):37–43.

У в а ж а е м ы е к о л л е г и !

Подписку на журнал «КЛИНИЦИСТ» на 2008 г.

можно оформить в любом отделении связи.

Подписной индекс в каталоге «Почта России» — 12294.