

УДК 616.37-002.2

Тактика применения месалазина у больных неспецифическим язвенным колитом

А.В. Королёв, О.З. Охлобыстина, Л.Н. Андросова, О.С. Шифрин

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Mesalazine use tactics in the ulcerative colitis patients

A.V. Korolev, O.Z. Okhlobystina, L.N. Androsova, O.S. Shifrin

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Цель публикации. Уточнить показания к применению препаратов 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) у больных неспецифическим язвенным колитом (НЯК), обсудить возможность взаимосвязи между индексом массы тела, активностью заболевания и целесообразностью к назначению препаратов месалазина (пентаса) в качестве монотерапии.

Основные положения. Препараты 5-АСК относятся к препаратам первой линии у больных НЯК. Их эффективность продемонстрирована в огромном количестве исследований, показания к применению определены и зависят от индекса активности заболевания. У пациентов с НЯК препараты 5-АСК используются при умеренной степени воспалительной активности.

Aim of the lecture. To specify indications for the administration of the 5-aminosalicylic acid (5-ASA) in the patients with *ulcerative colitis* (UC) and to discuss the possibility of correlation between the body mass index, the disease activity and reasonability for the prescription of the mesalazine (Pentasa) as a monotherapy.

Key points. 5-ASA is the first line drug for the UC patients. The efficacy has been demonstrated in a huge number of studies, the indications for the administration have been determined and are dependent on the disease activity index. 5-ASA are used in moderate rate of the inflammatory activity.

This article discusses the question of the possible relation between the body mass loss during the disease, and the body mass index as the additional factors for

Королёв Александр Владимирович — заочный аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова, врач отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы, клиника пропедевтики внутренних болезней им. В.Х. Василенко, УКБ № 2. Контактная информация: akorolew7@yandex.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова

Korolev Alexander V. — physician of the department of chronic intestinal and pancreatic diseases, the V. H. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Contact information: akorolew7@yandex.ru; Moscow, 119991, Pogodinskaya Street, 1, bld. 1.

Охлобыстина Ольга Зурабовна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова, врач отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы, клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, УКБ № 2, ПМГМУ им. И.М. Сеченова.

Андросова Людмила Николаевна — врач отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы, клиника пропедевтики внутренних болезней им. В.Х. Василенко, УКБ № 2.

Шифрин Олег Самуилович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова, заведующий отделением хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы, клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, УКБ № 2, ПМГМУ им. И.М. Сеченова.

Shifrin Oleg S. — MD, PhD, professor of the chair of internal diseases propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, head of the department of chronic intestinal and pancreatic diseases, the V. H. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

В данной статье обсуждается вопрос о возможной связи потери массы тела во время заболевания, индекса массы тела как дополнительных факторов в определении активности патологического процесса и показаний к назначению препаратов 5-АСК. Указывается на возможность однократного в течение суток применения ректальных суппозиторий месалазина при проктите у больных НЯК, что повышает приверженность пациентов к лечению.

Заключение. Препараты месалазина эффективны при использовании их у больных НЯК как с дистальными, так и распространенными формами болезни. Дополнительным фактором, определяющим активность заболевания, вероятно, выступает трофологический статус пациентов, что целесообразно учитывать при подборе терапии.

Ключевые слова: неспецифический язвенный колит, препараты 5-аминосалициловой кислоты, трофологический статус.

История использования препаратов 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) при воспалительных заболеваниях кишечника насчитывает около 70 лет. В 1942 г. N. Svartz отметила, что сульфасалазин (препарат, включающий два соединенных диазосвязью компонента — 5-АСК и сульфапиридин) существенно облегчил кишечную симптоматику у пациентки, страдающей *язвенным колитом* (ЯК) [20].

Проведенные в дальнейшем многочисленные исследования показали, что противовоспалительный эффект при ЯК обеспечивается главным образом 5-аминосалициловой кислотой, которая способствует снижению выработки производных арахидоновой кислоты (простагландины D2, E2, I2, простациклины, тромбоксан A2, лейкотриен B4, 5-гидроксиэйкозатетраеновая кислота), уменьшает пролиферацию Т-лимфоцитов и антителообразование В-лимфоцитами. Это вещество блокирует продукцию, рецепторное связывание и эффективность ФНО-альфа, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-8 [4, 9]. Сульфапиридину, вероятнее всего, при этом отводится транспортная роль, но учитывая его антибактериальные свойства, следует думать о непосредственном влиянии на микрофлору кишечника.

При поступлении препарата в толстую кишку под воздействием микрофлоры связь между аминосалициловой кислотой и сульфапиридином разрушается, после чего происходит всасывание последнего, а в последующем ацетилирование в печени. Люди разделяются на «быстрых» и «медленных» ацетиляторов. Например, в ряде исследований установлено, что до 60% населения США относятся к медленным ацетиляторам, а в Японии их лишь 10% [6]. В случае недостаточной скорости ацетилирования в крови накапливается большое количество свободного сульфапиридина, который и является основной причиной развития

the determining of the pathological process activity and the indications for the prescription of the 5-ASA drugs. The article points out the possibility of the mesalazine rectal suppositories use for proctitis in the patients with UC that increases the adhesion of the patients to the treatment.

Conclusion. Mesazaline is efficient in the UC patients with both distal as well as extended forms of the disease. The additional factor which determines the disease activity is probably the patients' nutritional status which is expedient to be taken into account while selecting the therapy.

Key words: ulcerative colitis, 5-aminosalicylic acid, nutritional status.

большинства побочных реакций, таких как тошнота, головная боль, диарея, кожные высыпания, мужское бесплодие, несколько реже агранулоцитоз, панкреатит. Побочные эффекты возникали у 10–45% больных, принимавших препарат в дозе 2 г/сут [1].

В наше время синтезировано большое количество препаратов на основе 5-АСК без использования сульфапиридина. Высвобождение лекарственной формы препарата происходит под действием *pH-зависимых* и *времязависимых механизмов*. Использование pH-зависимых механизмов высвобождения основано на том, что у многих людей значения pH, равные 6–7, имеют место в подвздошной и толстой кишке. Оболочка Эудрагит, защищающая действующую молекулу, растворяется при определенном значении pH. Препарат асакол покрыт оболочкой Эудрагит®S. Высвобождение лекарства происходит при pH>7 (в толстой кишке). Похожим препаратом является салофальк. Он покрыт оболочкой Эудрагит®L. Высвобождение его происходит при pH>6 (подвздошная кишка, толстая кишка). Однако на фоне активного воспаления возможно изменение pH в просвете кишечника, что может привести к нарушению высвобождения действующего вещества.

Действие пентасы, покрытой оболочкой из этилцеллюлозы, представляет собой времязависимую форму высвобождения препарата. При этом вещество высвобождается по всему желудочно-кишечному тракту, начиная с желудка. Преимуществом препаратов с времязависимым механизмом над pH-зависимым выступает то, что их лечебный эффект не зависит от возможного изменения pH кишечного содержимого на фоне воспалительных изменений в органе.

При *язвенном колите* препараты 5-аминосалициловой кислоты относятся к терапии первой

линии. Их эффективность, по данным разных авторов, составляет 40–80% [5, 16–18]. По результатам двух мета-анализов, включавших более 2100 больных из 20 исследований, аminosалицилаты оказались эффективнее плацебо в достижении ремиссии [19].

Выбор формы препаратов зависит от уровня и объема поражения кишки. При **язвенном проктите** ректальные формы месалазина эффективнее в достижении ремиссии по сравнению с пероральными формами и топическими стероидами [10, 13]. При этом свечи переносятся больными легче, чем микроклизмы. Но наиболее эффективным является сочетание пероральных и ректальных форм [11].

Мета-анализ 38 исследований показал, что топические формы месалазина при язвенном проктите и левосторонних формах *неспецифического язвенного колита* (НЯК) превышают эффект плацебо в достижении клинической, эндоскопической и гистологической ремиссии [11]. Вместе с тем применение ректальных свечей более предпочтительно, чем микроклизм (через 4 ч после постановки определяется 40% действующего вещества при использовании свечей и только 10% при микроклизмах) [2].

Суппозитории месалазина обычно рекомендуются назначать в дозе 500 мг 2 раза в день. Однако назначение суппозиториев (свечи пентаса) 1 г на ночь не менее эффективно, что продемонстрировано в рандомизированном, многоцентровом исследовании, проведенном M. Lamet в 2010 г. [8]. В ходе исследования оценивались эффективность и безопасность суппозиториев месалазина в дозе 1 г 1 раз в сутки (перед сном) в сравнении с дозой 500 мг 2 раза в сутки у больных активным язвенным проктитом легкой и средней степени тяжести. В обеих группах клиническая, эндоскопическая и гистологическая ремиссия наступала примерно у одинакового количества больных (84 и 80% соответственно). Все пациенты хорошо переносили месалазин и получали препарат на протяжении 6 нед. Начало клинического ответа наступало в течение 3 нед от начала терапии. При этом приверженность лечению оказалась более высокой при однократном в течение суток введении суппозиториев (около 96%).

Применение топических стероидов при язвенном проктите менее результативно по сравнению с топическими формами месалазина [14]. В настоящее время топические кортикостероиды приняты в качестве терапии второй линии при ЯК в случаях неэффективности препаратов 5-аминосалициловой кислоты [14].

При **левосторонней форме НЯК** наиболее эффективна, как и при язвенном проктите, комбинация ректальных форм (микроклизмы в дозе 1 г/сут) с оральными препаратами (месалазин более 2 г/сут) [2], что продемонстрировано

в исследовании M. Safdi и соавт. с участием 60 больных с левосторонними формами колита [15]. Использование же по отдельности пероральных, ректальных форм месалазина или топических стероидов менее эффективно.

Больным с **распространенной формой НЯК** в случае низкой активности заболевания препараты 5-АСК назначаются в качестве терапии первой линии [12]. При высокой степени активности эти средства могут использоваться в сочетании с лекарственными веществами других групп.

Согласно имеющимся у нас наблюдениям, монотерапия месалазином может оказаться эффективной и при **тотальной форме ЯК** в случае невысокой активности заболевания. При этом определенную роль, на наш взгляд, в выборе тактики лечения может играть *трофологический статус* больного. В нашей клинике наблюдались 20 пациентов с диагнозом неспецифического язвенного колита (тотальная форма, активность по Truelove-Witts I). Больные были разделены на две группы, которые различались между собой по *индексу массы тела* (ИМТ). Длительность анамнеза заболевания у пациентов обеих групп существенно не различалась, составляя в первой группе $3,2 \pm 0,9$ года, а во второй $2,9 \pm 0,7$ года.

Клинической особенностью больных первой группы являлась потеря во время заболевания массы тела (в среднем $3,2 \pm 1,4$ кг). У пациентов второй группы заметного похудения не отмечалось. В обеих группах отсутствовала значительная разница в выявляемости таких симптомов, как частота стула, частота или выраженность гематохезии, не было существенных различий в лабораторных показателях. В первую группу (10 человек) входили лица со сниженным ИМТ ($18–19$ кг/м²), во вторую (10 человек) – с его нормальными значениями ($22–24$ кг/м²). Больные получали перорально месалазин в дозе 3 г/сут.

Пациентов наблюдали в течение 3 нед. Дважды проводили клинический анализ крови. Оценивались также клинические симптомы в динамике. В первой группе нормализация стула, исчезновение гематохезии отмечались у 2 больных, уменьшение кратности стула и гематохезии – у 3. У 5 пациентов на фоне терапии месалазином клиническая картина не изменилась. Во второй группе нормализация частоты стула, исчезновение гематохезии выявлено у 3 больных, исчезновение гематохезии и уменьшение кратности стула – у 4, в 3 случаях терапия не принесла желаемых результатов. Таким образом, можно сделать вывод о том, что терапия препаратами 5-АСК оказалась несколько менее эффективной у лиц со сниженным ИМТ, хотя достоверных данных нами получено не было ($p > 0,05$).

Клинический пример 1. Больная А. 30 лет. Поступила в клинику в начале октября 2012 г. с жалобами на боли в суставах кистей, стоп,

плечевых, тазобедренных и коленных. Боли усиливались в вечерние часы и после физической нагрузки. Помимо этого отмечался жидкий стул с примесью крови до 3 раз в день. Из анамнеза известно, что жидкий стул с примесью небольшого количества крови до 3–4 раз в день появился в 2010 г. Уже тогда у пациентки зарегистрировано снижение индекса массы тела (на 4 кг за первые 2–3 месяца заболевания).

При проведении колоноскопии выявлены признаки тотального колита умеренной степени активности. Установлен диагноз неспецифического язвенного колита тотальной формы с умеренной активностью процесса, в связи с чем больной был назначен месалазин в дозе 3 г/сут. ИМТ на начало лечения составлял 17,5 кг/м². Через месяц после начала приема препарата отмечено усиление слабости, кратность жидкого стула возросла до 8–9 раз в день. Пациентке были назначены кортикостероиды (метипред 4 мг – 12 табл. в сутки), на фоне приема которого состояние улучшилось, но при попытках уменьшить дозу жидкий стул и гематокезия появлялись вновь.

Осенью 2010 г. больной начата биологическая терапия инфликсимабом по стандартной схеме. Причем к этой терапии для усиления эффективности был добавлен азатиоприн в дозе 100 мг/сут. На фоне применения комбинированной терапии самочувствие оставалось удовлетворительным, при контрольной колоноскопии эрозивных поражений толстой кишки не отмечалось. Весной 2012 г. появились боли в суставах и рецидивировали каждый раз на 6-й неделе от момента введения инфликсимаба, но после очередной поддерживающей дозы они прекращались.

При поступлении в нашу клинику состояние больной удовлетворительное, хотя перед поступлением были отмечены неустойчивый стул и гематокезия. Кожный покров обычной окраски. Костно-суставных изменений не выявлено. В легких – дыхание везикулярное, хрипы не выслушивались. Тоны сердца ритмичные, АД 100/70 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 72 удара в минуту. Живот мягкий безболезненный. Стул на момент поступления 3 раза в день, жидкий, с примесью крови. В ходе обследования в общем анализе крови отмечено увеличение СОЭ до 35 мм/ч, в остальном без патологических изменений. В биохимических показателях незначительное снижение содержания сывороточного железа. Уровень сывороточных трансаминаз, общего белка, альбумина, общего и прямого билирубина, креатинина в пределах нормы. С-реактивный белок 1,0 мг/дл.

Была проведена оценка трофологического статуса у пациентки: индекс массы тела 17,4 кг/м² при норме 18–20 кг/м², окружность плеча – 23 см (норма 25–28), кожно-жировая складка над трицепсом – 12 мм (норма 13,1–14,5); кожно-жировая складка на животе – 16 мм (норма 20–30 мм),

окружность мышц плеча – 17,3 мм (норма 21,0–23,4). Данные изменения соответствуют трофологической недостаточности II степени. Оценивался также цитокиновый профиль: ФНО-альфа составлял 188 пг/мл (норма до 8,1).

В клинике проведена очередная инфузия инфликсимаба, продолжена терапия азатиоприном и назначен препарат энтерального питания «Модулен». Состояние больной улучшилось: боли в суставах прошли, стул нормализовался, прибавила в весе 1,5 кг. Диагноз: неспецифический язвенный колит, тотальная форма, активность по Truelove I, трофологическая недостаточность II степени (алиментарный маразм). В дальнейшем пациентке рекомендовано уменьшить время между введением инфликсимаба с 8 до 6 нед. Особенность данного наблюдения – отсутствие какого-либо результата от монотерапии месалазином в дебюте заболевания.

Клинический пример 2. Больной Е. 22 лет. Поступил в клинику с жалобами на жидкий стул до 5 раз в день с примесью крови, боли в области эпигастрия, левой подвздошной области, общую слабость. Из анамнеза известно, что в конце сентября 2011 г. на фоне напряженного периода учебы и работы, нарушения питания (большие перерывы между приемами пищи, «перекусы» на работе) появились вышеописанные жалобы со стороны органов желудочно-кишечного тракта. Наблюдался гастроэнтерологом, при проведении гастроскопии эрозивно-язвенных поражений не отмечалось; УЗИ брюшной полости не выявило грубой органической патологии. Назначалась терапия пробиотиками, ферментными препаратами (без эффекта).

Состояние больного прогрессивно ухудшалось: стул стал водянистым, появились патологические примеси в кале (кровь, слизь), усилились боли в низу живота, возросла слабость. В общем анализе крови от 08.02.12 г.: Нб 120 г/л, эр. $4,1 \times 10^{12}/л$, цветовой показатель 0,9, лейкоц. $9,0 \times 10^9/л$, тромбоц. $387,0 \times 10^9/л$, СОЭ 12 мм/ч. Диастаза мочи 400 Ед/л. В общем анализе кала – гематокезия. При исследовании на кишечные инфекции инфекционный генез заболевания был отвергнут.

При поступлении в клинику состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Кожный покров и видимые слизистые бледные, обычной влажности. Рост 176 см, масса тела 68 кг, ИМТ 22 кг/м². Над легкими дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхания 16 в минуту. Сердечные тоны ясные, ритмичные, АД 110/70 мм рт. ст. ЧСС 90 ударов в минуту. Живот мягкий, чувствительный внизу. Печень не выступает из-под края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Периферических отеков нет. В общем анализе крови уровень гемоглобина 120 г/л, СОЭ 15 мм/ч. При колоноскопии: слизистая бледно-розовая, имеет шероховатый рельеф, утолщена, тусклая, сосудистый рису-

нок не прослеживается, при эндоконтакте легко ранима, видны немногочисленные поверхностные эрозии до 0,2 и 0,3 см с нечеткими контурами. Установлен диагноз: неспецифический язвенный колит, тотальная форма, активность по Truelove I.

Больному назначен месалазин в дозе 3 г/сут. На фоне приема препарата состояние улучшилось: нормализовался стул, исчезла гематохезия, перестала беспокоить общая слабость. Пациент выписан на поддерживающую терапию месалазином. Через полгода состояние оставалось удовлетворительным. В общем анализе крови отклонений не выявлено. При колоноскопии: слизистая оболочка толстой кишки розовая, эрозивных поражений, контактной кровоточивости не определялось.

В двух представленных случаях имела место сходная патологическая картина в дебюте. Однако в первом наблюдении изначально в ходе заболевания отмечался нарастающий дефицит массы тела,

что может свидетельствовать о более высокой активности воспалительного процесса на тот период. Исходя из этого, можно было предположить недостаточную эффективность монотерапии месалазином уже на ранних этапах лечения.

Заключение

Возможность однократного, в течение суток применения ректальных суппозиторий месалазина (пентаса) при проктите повышает приверженность больных НЯК к лечению.

Трофологическая недостаточность как показатель более высокой активности заболевания может выступать в качестве одного из критериев назначения более агрессивной терапии. Необходимо дальнейшее исследование влияния трофологической недостаточности на выбор тактики лечения и прогноз заболевания.

Список литературы

1. *Allgayer H.* Sulphasalazine and 5-ASA compounds. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21 (3):643-58.
2. *van Bodegraven AA, Boer RO, Lourens J, et al.* Distribution of mesalazine enemas in active and quiescent ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10:327-32.
3. *Hanauer SB.* Medical therapy for ulcerative colitis 2004. *Gastroenterology* 2004; 126(6):1582-1592.
4. *Horn H, Preclir G, Stange E, et al.* Modulation of arachinoid acid metabolism by olsalazine and other aminosaliculates in leukocytes. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26:867-79.
5. *Kamm MA, Sandborn WJ, Gassull M, et al.* Once-daily, high-concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007; 132 (1):66-75.
6. *Koltz U.* Clinical pharmacokinetics of sulphasalazine, its metabolites, and other of 5-aminosalicylic acid. *Clin Pharm* 1985; 10:285-302.
7. *Kruis W, Kiudelis G, Racz I, et al.* Once daily versus three times daily mesalazine granules in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomised, non-inferiority trial. *Gut* 2009; 58:233-40.
8. *Lamet M.* A multicenter, randomized study to evaluate the efficacy and safety of mesalazine suppositories 1 g at bedtime and 500 mg twice daily in patients with active mild-to-moderate ulcerative proctitis. *Dig Dis Sci* 2011; 56:513-22.
9. *Lauritsen K, Lauritsen L, Buchhave K, et al.* Effects of topical 5-aminosalicylic acid on prostaglandin E2 and leukotriene B4 levels determined by equilibrium in vivo dialysis to rectum in relapsing ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1986; 91 (4):837-44.
10. *Marshall JK, Irvine EJ.* Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 1997; 40:775-81.
11. *Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, et al.* Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 [CD004115-CD004115].
12. *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.
13. *Munkholm P, Michetti P, Probert CS, et al.* Practice in the management of mild-to-moderately active ulcerative colitis and achieving maintenance of remission using mesalazine. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22:912-6.
14. *Regueiro M, Loftus Jr EV, Steinhart AH, et al.* Medical management of left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis: critical evaluation of therapeutic trials. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12:979-94.
15. *Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, et al.* A double-blind comparison of oral versus rectal mesalazine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:1867-71.
16. *Sandborn WJ, Kamm MA, Lichtenstein GR, et al.* MMX Multi Matrix System((R)) mesalazine for the induction of remission in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis: a combined analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26 (2):205-15.
17. *Stein RB, Hanauer SB.* Medical therapy for inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28 (2):297-321.
18. *Sutherland L, Macdonald JK.* Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2):CD000543.
19. *Sutherland L., Macdonald JK.* Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2):CD000544.
20. *Svartz N.* Salazopyrin, a new sulphanilamide preparation: A. Therapeutic results in ulcerative colitis. C. Toxic manifestation in treatment with sulphanilamide preparation. *Acta Med Scand* 1942; 110:557-90.