

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

Mesalazino sukeliami šalutiniai reiškiniai: klinikinio atvejo pristatymas

Pavadinimas lietuvių kalba

Mesalamine Induced Side Effects: Clinical Case Presentation

Pavadinimas anglų kalba

Studentas/ė (vardas, pavardė), grupė: **Anastasija Zuzo** VI kursas, 5 gr.

Katedra/ Klinika kurioje ruošiamas ir ginamas darbas: **Klinikinės medicinos instituto
Gastroenterologijos, nefrourologijos ir chirurgijos klinika**

Darbo vadovas

Dr. Ilona Savlan

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Konsultantas (jei yra)

(pareigos, vardas, pavardė)

Katedros arba Klinikos vadovas

Prof. habil. dr. Kęstutis Strupas

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2023-05-20

Studento VU elektroninio pašto adresas:

anastasija.zuzo@mf.stud.vu.lt

SANTRAUKA

Įvadas. Mesalazinas yra vaistas, kuris skiriamas opinio kolito gydymui. Dažniausiai pacientams, vartojantiems mesalaziną, šalutinių poveikių nebūna arba jie pasireiškia ypatingai retai. Iš nepageidaujamų poveikių gali pasireikšti virškinimo trakto sutrikimai, galvos skausmas, bėrimai, artralgija. Retais atvejais pacientams, vartojantiems mesalaziną, išsivysto inkstų funkcijos sutrikimai, pankreatitas, perikarditas, hepatitas, pneumonija ir kiti šalutiniai reiškiniai. Svarbu ir tai, kad uždegiminėmis žarnyno ligomis sergantiems pacientams yra didesnė intersticinio nefrito, kasos uždegimo ir kitų ligų išsivystymo rizika. Pacientus kamuojantys simptomai gali būti interpretuojami kaip uždegiminės žarnyno ligos paūmėjimas, todėl naujai atsiradusių ligų išsivystymas gali būti pavėluotai pastebėtas. Dėl šios priežasties, stebint uždegiminėmis žarnyno ligomis sergančius pacientus, tikslinga žinoti tiek apie šios ligos keliamus pavojus, tiek apie šiai ligai gydyti vartojamų vaistų šalutinius poveikius, siekiant laiku nustatyti naujai besivystantį susirgimą.

Klinikinis atvejis. Šiame baigiamajame darbe yra aprašomas 18 metų moters, kuriai buvo diagnozuotas opinis kolitas, klinikinis atvejis. Opinio kolito gydymui buvo paskirtas mesalazinas. Po kelių dienų mesalazino vartojimo, pacientei atsirado pilvo skausmai, viduriavimas su kraujo priemaiša, febrilus karščiavimas, dėl kurių ji kreipėsi į ligoninę. Atlikus laboratorinius tyrimus, buvo nustatyti padidėję uždegiminiai rodikliai ir lipazės koncentracija. Instrumentiniai tyrimai parodė ūminio pankreatito bei intersticinio nefrito požymius. Atmetus kitas galimas pankreatito ir intersticinio nefrito priežastis, šie susirgimai buvo siejami su toksiniu mesalazino poveikiu. Mesalazino vartojimas buvo nutrauktas. Pacientei buvo taikytas standartinis pankreatito gydymas bei skirti kortikosteroidai. Pacientės būklė nutraukus mesalaziną ir paskyrus gydymą pagerėjo.

Išvados. Nustačius ūminį pankreatitą arba intersticinį nefritą, mesalaziną vartojantiems pacientams, turėtų būti apsvarstyta vaistų sukelta šių ligų etiologija. Įtariamo vaisto vartojimą reikėtų nedelsiant nutraukti.

Raktažodžiai: mesalazinas, pankreatitas, kasos ligos, intersticinis nefritas, nefrolitiazė, inkstų akmenligė, inkstų ligos, hepatitas, hepatobiliariniai susirgimai, pirminis sklerozuojantis cholangitas, uždegiminės žarnyno ligos, opinis kolitas, Krono liga, vaistų sukeltas, šalutiniai reiškiniai, kortikosteroidai, sulfasalazinas, azatioprinas, adalimumabas.

ABSTRACT

Introduction. Mesalamine is a drug used to treat ulcerative colitis. The frequency of adverse effects of mesalamine in patients is extremely rare. Adverse effects may include gastrointestinal disorders, headache, skin reactions, arthralgia. However, patients taking mesalamine may develop kidney diseases, pancreatitis, hepatitis, pericarditis, pneumonia and other side effects. Importantly, patients with inflammatory bowel disease have a higher risk of developing interstitial nephritis, pancreatitis and other diseases. Newly appearing symptoms can be interpreted as an exacerbation of inflammatory bowel disease and lead to delayed diagnosis of new disorders. Accordingly, when monitoring the patient with inflammatory bowel disease, it is crucial to be aware of risks posed by this condition and the side effects of the drugs used to treat inflammatory bowel disease, in order to detect a newly developing disorder in time.

Case description. This thesis describes the clinical case of an 18-year-old woman who was diagnosed with ulcerative colitis. Mesalamine was prescribed for the treatment of ulcerative colitis. After several days of taking mesalamine, the patient developed abdominal pain, bloody diarrhea and febrile fever. Laboratory tests revealed increased inflammatory markers and high lipase levels. Instrumental examinations showed signs of acute pancreatitis and interstitial nephritis. After excluding other possible causes of pancreatitis and interstitial nephritis, these conditions were attributed to the toxic effects of mesalamine. The patient was treated with standard pancreatitis treatment and corticosteroid therapy. The patient's condition improved after prescribed treatment and discontinuation of mesalamine.

Conclusions. Drug induced etiology should be considered if acute pancreatitis or interstitial nephritis is diagnosed in patients receiving mesalamine. Administration of the suspected drug should be stopped immediately.

Key words: mesalamine, pancreatitis, pancreatic disorders, interstitial nephritis, nephrolithiasis, kidney stones, kidney disease, hepatitis, hepatobiliary disease, primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, drug-induced, adverse effects, steroids, sulfasalazine, azathioprine, adalimumab.

IVADAS

Mesalazinas yra vaistas, priklausantis aminosalicilatų grupei ir dažniausiai skiriamas preparatas opinio kolito (OK) gydymui (1). OK yra idiopatinės kilmės storosios žarnos uždegiminė liga, kuriai būdingas difuzinis storosios žarnos sienelės pažeidimas, trapumas, paviršinės erozijos ir kraujavimas iš jų. Pacientams, sergantiems OK, pasireiškia pilvo skausmai, tenezmai, viduriavimas su kraujo priemaiša, kartais karščiavimas. Diagnozė patvirtinama atlikus endoskopinius žarnyno tyrimus, biopsiją bei atmetus kitas galimas infekcinių ligų priežastis (2).

Mesalazinas yra vartojamas per burną arba į tiesiąją žarną (1). Yra įrodytas tiek geriamųjų, tiek vietiškai veikiančių mesalazino formų veiksmingumas lengvo ar vidutinio aktyvumo OK remisijos pasiekimui ir palaikymui. Kiek rečiau šis vaistas yra skiriamas sergantiems Krono liga (KL) (3).

Tikslus vaisto veikimo mechanizmas nėra žinomas, tačiau yra nustatyta, kad mesalazinas turi priešūždegiminį poveikį virškinimo trakto epitelio ląstelėms bei slopina prostaglandinų ir leukotrienų išsiskyrimą, taip mažindamas gaubtinės žarnos uždegimą (3,4).

Dažniausiai pacientams, vartojantiems mesalaziną, šalutinių poveikių nebūna arba jie pasireiškia ypatingai retai. Iš nepageidaujamų poveikių gali pasireikšti pykinimas, pilvo skausmai, kiti virškinimo trakto sutrikimai, galvos skausmas, bėrimai, sąnarių ir raumenų skausmas (5). Retais atvejais pacientams, vartojantiems mesalaziną, išsivysto inkstų funkcijos sutrikimai, tokie kaip intersticinis nefritas, nefrozinis sindromas, inkstų nepakankamumas (1). Dėl šių priežasčių tikslinga stebėti inkstų funkcijos rodiklius prieš pradėdant gydymą, tiek skiriant vaistą (5). Kartais pacientams, vartojantiems mesalaziną išsivysto pankreatitas (6,7). Visais atvejais diagnostika yra apsunkinta, reikalaujanti išsamaus paciento ištyrimo ir kitų galimų pankreatito sukeliančių priežasčių atmetimo (7). Literatūroje yra aprašyti atvejai, kuomet mesalazino vartojimas sukėlė pacientams perikarditą, miokarditą, hepatitą, pneumoniją ir kitus šalutinius reiškinius (4,7–9).

Svarbu ir tai, kad uždegiminėmis žarnyno ligomis (UŽL) sergantiems pacientams yra didesnė intersticinio nefrito, kasos uždegimo ir kitų ligų išsivystymo rizika (10,11). Pacientus kamuojantys simptomai gali būti interpretuojami kaip UŽL paūmėjimas, todėl naujai atsiradusių ligų išsivystymas gali būti pavėluotai pastebėtas (10). Dėl šios priežasties, stebint UŽL sergančius pacientus, tikslinga žinoti tiek apie šios ligos keliamus pavojus, tiek apie šiai ligai gydyti vartojamų vaistų šalutinius poveikius, siekiant laiku nustatyti naujai besivystantį susirgimą.

Šio darbo tikslas pristatyti klinikinį atvejį apie mesalazino sukeltus du šalutinius poveikius - pankreatitą ir intersticinį nefritą, apžvelgti panašius kliniskus atvejus ir kitus mesalazino vartojimo sukeltus inkstų bei hepatobiliarinės sistemos šalutinius poveikius, aprašytus literatūroje.

METODAI

Mokslinės literatūros paieška atlikta PubMed, Medline, Web science duomenų bazėse bei specializuotoje informacijos paieškos sistemoje Google Scholar. Paieškai naudojami šie reikšminiai žodžiai ir jų deriniai: mesalamine, pancreatitis, pancreatic disorders, interstitial nephritis, nephrolithiasis, kidney stones, kidney disease, hepatitis, hepatobiliary disease, primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, drug-induced, adverse effects, steroids, sulfasalazine, azathioprine, adalimumab. Pagrindiniai naudoti literatūros šaltiniai buvo publikuoti nuo 2013 iki 2023 metų. Senesni straipsniai buvo atrinkti dėl nedidelio nagrinėjamos temos publikacijų skaičiaus. Straipsniai buvo atrinkti atsižvelgiant į publikacijos prieinamumą, aktualumą ir analizuojamai temai tinkamą turinį.

KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS

18 metų moteris kreipėsi į Vilniaus Universiteto Santaros klinikas (VUL SK) dėl viduriavimo su krauju priemaiša (iki 4-5 kartų per dieną), spazminio pilvo skausmo visame plote, didelio bendro silpnumo ir febrilaus karščiavimo iki 39° C.

Simptomai tęsėsi apie savaitę. Pas šeimos gydytoją atliktuose laboratoriniuose tyrimuose stebėti padidėję uždegiminiai rodikliai (C reaktyvus baltymas - 124 mg/l), anemija (hemoglobinas - 108 g/l). Dėl viduriavimo su krauju konsultuota gastroenterologo privačioje klinikoje. Kolonoskopijos metu nustatytas erozinis proktosigmoiditas (opinis kolitas). Gydimui paskirtas mesalazinas ir sulfametoksazolo/trimetoprino derinys. Dėl OK paūmėjimo ir įtariamų nepatikslintų kilmės bakterinės infekcijos gydymui atsiųsta į VUL SK Hepatologijos ir gastroenterologijos skyrių (pirmoji hospitalizacija).

Iš gyvenimo anamnezės žinoma, kad pacientė serga depresija, bronchine astma, alergine sloga. Depresijos gydymui vartoja paroksetiną (20 mg), mirtazapiną (15 mg). Alergijos vaistams neatžymi. Pacientei buvo atliktos tonzilektomija, adenoidektomija ir operacija dėl šlaplės striktūros. Anksčiau sirgusi skrandžio opalige.

Atlikus krūtinės ląstos rentgenografiją infekcinių židinių nenustatyta. Šlapimo ir išmatų pasėliuose bakterijų augimo nebuvo. Nuspręsta, kad pacientės būklės pablogėjimas ir uždegiminių rodiklių padidėjimas buvo sąlygotas OK paūmėjimo. Pacientei buvo skirtas antibakterinis gydymas ciprofloksacinu ir metronidazoliu. OK paūmėjimui buvo skirti gliukokortikosteroidai. Dinamikoje

gydant konservatyviai pacientės būklė pagerėjo, viduriavimas sumažėjo, dingo kraujo priemaišos išmatose. Stabilizavus būklę, pacientė buvo išrašyta iš stacionaro, skiriant opinio kolito gydymui dviejų savaitių gydymą prednizolonu (30 mg parai), mesalaziną tabletėmis (500 mg, 6 tabletės per dieną) ir mesalazino žvakutes (1 g kartą per dieną).

Kitą dieną po išrašymo iš stacionaro pacientės būklė pablogėjo, pradėjo viduriuoti, febriliai karščiuoti. Kelių dienų bėgyje atsirado pilvo skausmai, viduriavimas su kraujo priemaiša. Būklei negerėjant, pacientė pati kreipėsi į VUL SK Priėmimo Skyrių.

Atvykus į ligoninę, pacientės būklė buvo vidutinio sunkumo. Širdies veikla ritmiška, pulsas 130 kartų per minutę, arterinis kraujospūdis 100/60 mmHg. Pilvas palpuojant minkštas, skausmingas epigastriume ir apie bambą, be pilvaplovės dirginimo požymių. Periferinių edemų nebuvo.

Atliktuose laboratoriniuose kraujo tyrimuose nustatyti aukšti uždegiminiai rodikliai (C reaktyvus baltymas – 116,6 mg/l, leukocitų – $14,07 \times 10^9$ /l), padidėjusi lipazės koncentracija – 594 U/L. Detalesni laboratoriniai tyrimai ir jų dinamika pateikti 1 lentelėje.

1 lentelė. Atlikti laboratoriniai kraujo tyrimai ir jų dinamika

Tyrimas	Norma	Pirmos HGS hospitalizacijos metu	Dinamika antros HGS hospitalizacijos metu	
			Pirmą hospitalizacijos dieną	Ketvirtą hospitalizacijos dieną
Hemoglobinas (g/l)	117 – 145	105	114	100
CRB (mg/l)	≤ 5	145,1	116,6	186,1
Leukocitai ($\times 10^9$ /l)	4,0-9,8	7,68	14,07	11,91
Neutrofilai ($\times 10^9$ /l)	1,5-6,0	5,1	11,1	7,9
Eozinofilai ($\times 10^9$ /l)	0-0,7	0,3	0	0,1
Albuminas (g/l)	35-52	-	-	34,9
K (mmol/l)	3,5-5	4,1	4	3,2
Na (mmol/l)	134-145	136	136	138
Cl (mmol/l)	98-107	104	101	105
Lipazė (U/L)	0-190	-	594	1171
ŠF (U/L)	40-150	-	90	-
ALAT (U/L)	≤40	-	11	-

ASAT (U/L)	≤40	-	14	-
------------	-----	---	----	---

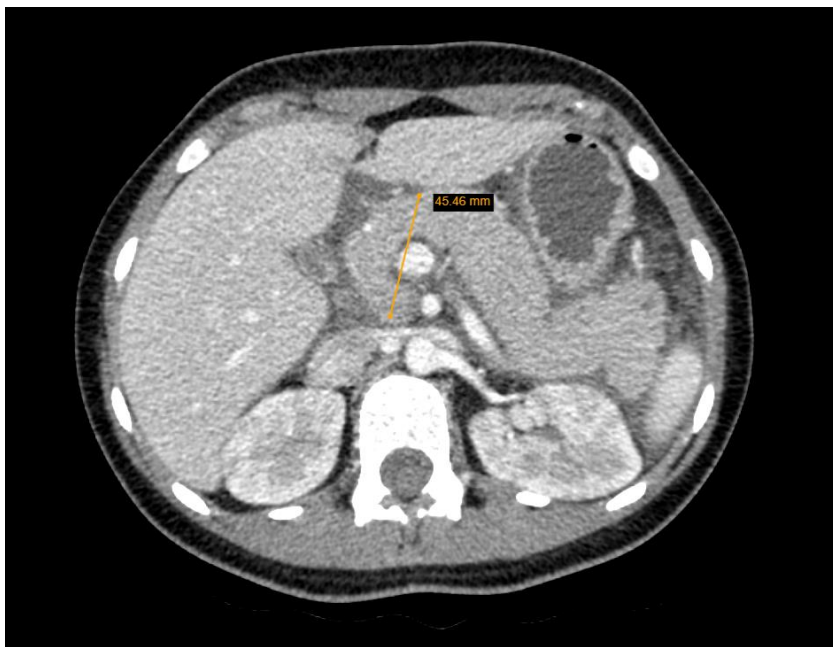
CRB - C reaktyvus baltymas; K – kalis; Na – natriis; Cl – chloras; ŠF – šarminė fosfatazė; ALAT – alaninaminotransferazė; ASAT – aspartataminotransferazė.

PS – priėmimo skyrius; HGS – hepatologijos ir gastroenterologijos skyrius.

Pilvo ultragarsinio tyrimo metu buvo nustatyti terminalinio ileito požymiai, reaktyvinė limfadenopatija, pėdsakai laisvo skysčio mažajame dubenyje.

Tolimesniam gydymui, esant ligos paūmėjimui, aukštiems uždegiminiams rodikliams ir lipazės koncentracijai, pacientė buvo hospitalizuota į VUL SK Hepatologijos ir gastroenterologijos skyrių (antroji hospitalizacija).

Atlikus pilvo ir dubens organų kompiuterinę tomografiją buvo nustatyta padidėjusi, edemiška kasa (galva ~40 mm, kūnas ~35 mm), išreikšta peripankreatinė infiltracija, ascitas, pilvo ir dubens limfadenopatija, hepatomegalija ir kolito požymiai, įtariamasis abipusis pielonefritas ir žemo tankio židinytis kairiajame inkste (pav.1).

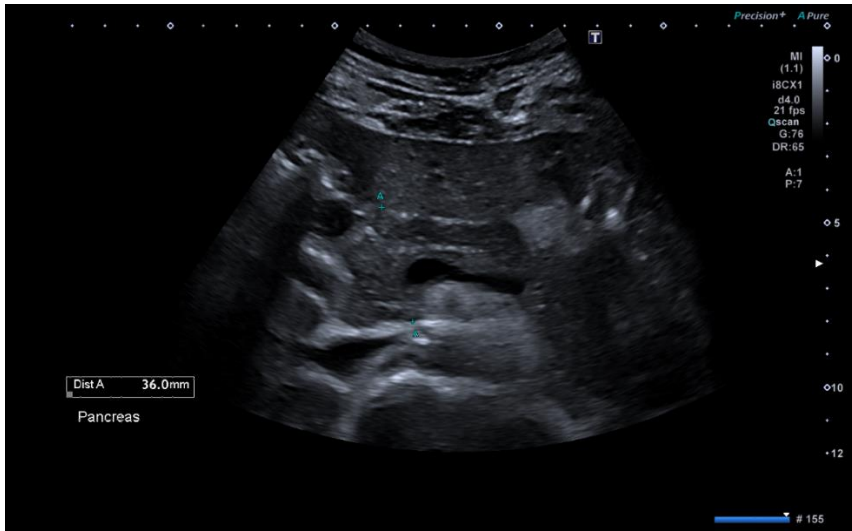


Paveikslas 1. Pilvo ir dubens organų kompiuterinė tomografija.

Ūminio pankreatito vaizdas. Kasa aiškių ribų, edemiška (galva ~45 mm, kūnas ~35 mm), sumažėjęs kasos skiltėtumas. Kasos latakas neprasiplėtęs. Peripankreatiniai audiniai infiltruoti, aplink kasą skysčio ruožas.

Kairiojo inksto apatiniame poliuje ~11 mm intraparenchiminis žemo tankio židinytis, galimai cista. Inkstų parenchima margi, su pleištinėmis hipodensinėmis zonomis, įtariamasis abipusis pielonefritas.

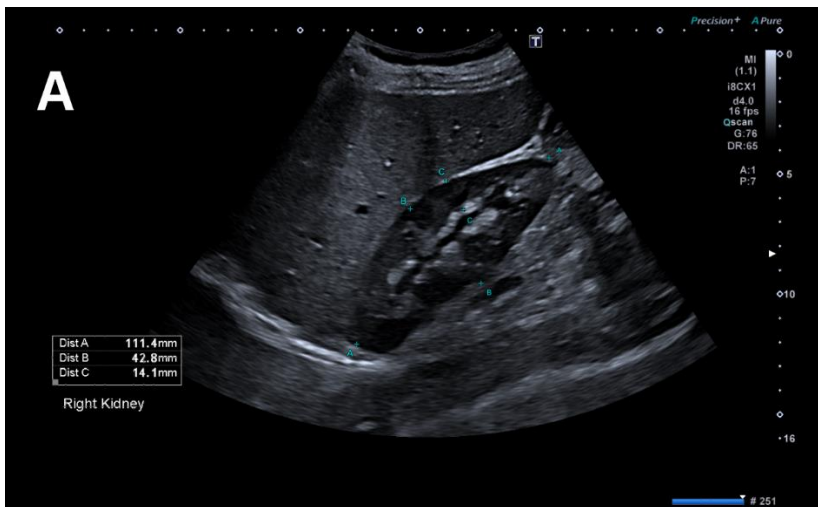
Po dviejų dienų, diagnozės patikslinimui bei dinamikos įvertinimui, atliktas pilvo ir dubens organų ultragarsinis tyrimas. Nustatyta padidėjusi kasa (pav. 2).



Paveikslas 2. Pilvo ir dubens organų ultragarsinis tyrimas.

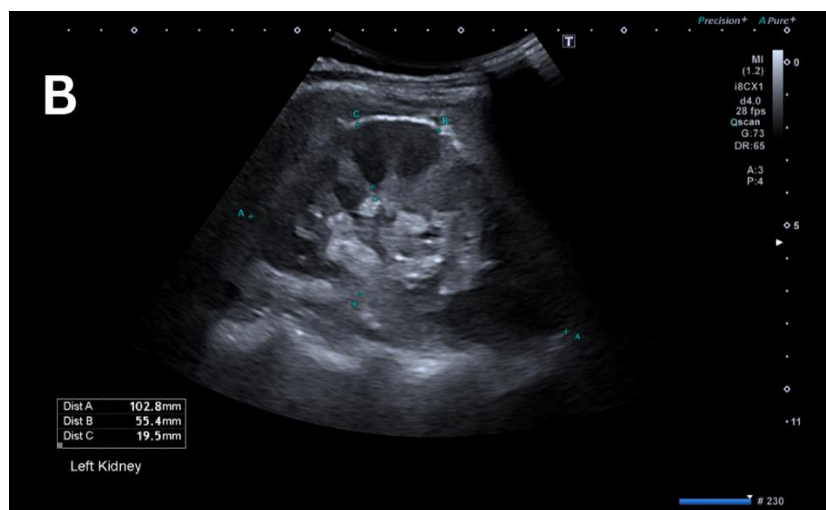
Kasa padidėjusi (~36 mm), kontūrai lygūs, audinio echogeniškumas nepakitęs. Kasos latakas neapaplėstas.

Vertinant inkstus nustatyta kairiojo inksto parenchimos apatinio poliaus cista. Pakitimai inkstų parenchimoje labiau būdingi intersticiniam nefritui (pav. 3 A, B).



Paveikslas 3 A. Pilvo ir dubens organų ultragarsinis tyrimas.

Dešinysis inkstas 111 mm x 43 mm dydžio, kontūrai lygūs, parenchima 14 mm, nehomogeniška.



Paveikslas 3 B. Pilvo ir dubens organų ultragarsinis tyrimas.

Kairysis inkstas 103 x 55 mm, parenchima 20 mm, netolygi, marga. Apatiniame poliuje matoma ~7 mm dydžio cista.

Rasti pakitimai (kasos, inkstų) instrumentinių tyrimų metu siejami su mesalazino vartojimu ir priskiriami prie reto mesalazino šalutinio poveikio. Nutraukus mesalazino skyrimą buvo gautas greitas klinikinis atsakas (išnyko pilvo skausmai, karščiavimas, viduriavimas). Palaipsniui grįžo į normos ribas uždegiminiai rodikliai (CRP 116,6 mg/l → 2,67 mg/l). Pagėrėjus pacientės būklei buvo nuspręsta išrašyti tolimesniam gydymui namo, skiriant prednizoloną (20 mg per parą) per burną, budezonido (2 mg) putas į tiesiąją žarną.

Po 2 mėnesių buvo paskirtas azatioprinas, tačiau dėl padidėjusių kepenų fermentų šis medikamentas buvo nutrauktas. Pacientei OK gydymui buvo paskirta biologinė terapija adalimumabu (40 mg), bet po 4 mėnesių vartojimo pacientei įvyko OK paūmėjimas. Įvykdžius ištyrimo ir gydymo planą VUL SK Hepatologijos ir gastroenterologijos skyriuje pacientė buvo išrašyta namo, pakeitus adalimumabo vartojimą į vedolizumabą.

APTARIMAS

Šis aprašytas klinikinis atvejis pristato OK sergančią pacientę, kuriai išsivystė du reti mesalazino sukelti šalutiniai reiškiniai – ūminis pankreatitas ir ūminis intersticinis nefritas. Literatūroje yra aprašytas atvejis, kuomet mesalazino vartojimas sukėlė kelių organų hiperjautrumo reakciją – perikarditą, eozinofilinę pneumoniją, periferinę eozinofiliją, anemiją ir hematuriją (8). Šiame baigiamajame darbe aprašomame atvejyje pritrūko duomenų apie mesalazino sukeltą hiperjautrumo reakciją – pacientei nebuvo stebėti bėrimai, eozinofilija. Iš hiperjautrumo reakcijai būdingų požymių, pacientei pasireiškė tik febrilus karščiavimas, kuris iškart buvo siejamas su infekciniu procesu, tačiau atmetus galimas infekcines

priežastis, šį karščiavimą galima sieti su opinio kolito paūmėjimu arba toksine organizmo reakcija į mesalazino vartojimą.

Nors šie mesalazino sukelti šalutiniai reiškiniai nėra hiperjautrumo reakcijos padariniai, aprašomai pacientei buvo stebėtos šalutinės reakcijos skiriant ir kitus vaistus OK gydymui. Paskyrus azatiopriną - pirmo pasirinkimo imunosupresantą UŽL sergantiems pacientams, pacientei buvo nustatyti padidėję kepenų fermentai. Įdomu tai, kad azatioprino vartojimas yra siejamas su hepatito, pankreatito išsivystymo rizika (7,12). Literatūroje yra aprašytas atvejis, kuomet pacientui paskyrus azatiopriną išsivystė pakartotinis pankreatito paūmėjimas. Pirmas pankreatito epizodas buvo siejamas su mesalazino vartojimu. Buvo pastebėta, kad vaistų sukelti pankreatitai dažniau išsivysto jauniems pacientams. Gydytojais šio paciento OK gydymui skyrė biologinę terapiją (7). Šiame darbe aprašomai pacientei, esant mesalazino ir azatioprino netoleravimui, OK gydymui taip pat buvo paskirta biologinė terapija, skiriant adalimumabą – naviko nekrozės faktoriaus α inhibitorių (angliškai: anti-tumor necrosis factor α inhibitor), tačiau pacientei įvyko OK paūmėjimas. Šiuo metu pacientė vartoja kitą biologinės terapijos vaistą - vedolizumabą.

Mesalazino sukeltas ūminis pankreatitas

Ūminis pankreatitas – tai kasos uždegimas, kuris pasireiškia viršutinės pilvo dalies skausmu, pykinimu, vėmimu, kartais karščiavimu. Apart klinikinių simptomų yra būdingas padidėjęs kasos fermentų aktyvumas kraujyje bei tipiniai pakitimai atlikus vaizdinius instrumentinius tyrimus. Dažniausios ūminio pankreatito priežastys yra tulžies pūslės ir latakų akmenligė, alkoholio vartojimas bei hipertrigliceridemija (13). Kiek rečiau pankreatitas išsivysto dėl toksinų ir vaistų poveikio, hiperkalcemijos, traumų, išemijų, infekcijų, jatrogeninių pažeidimų (po endoskopinės retrogradinės cholangiopankreatografijos), navikų spaudimo (13,14).

Pankreatitas taipogi dažniau pasireiškia sergantiems UŽL nei sveikiems individams (10). Dažniausios UŽL sergančiųjų pankreatito priežastys pateiktos 2 lentelėje (15–17).

2 lentelė. Dažniausios UŽL sergančiųjų ūminio pankreatito priežastys.

Priežastis	Pastabos	Nustatytas atvejų procentas
Tulžies akmenligė	UŽL sergantys turi dvigubai didesnę tulžies akmenligės riziką	21 %
Alkoholis		15 %

Vaistai	Azatioprinas, deksametazonas, mesalazinas , acetaminofenas, metronidozolis, omeprazolis, vedolizumabas ir kiti	12 %
Dvylikapirštės žarnos Krono liga	Dėl susidarančių dvylikapirštės žarnos ir kasos lataų fistulių	13 %
Jatrogeninės	Po ERCP procedūrų, abdominalinės srities operacijų	3 – 5 % po ERCP*, < 2 % po pilvo operacijų

ERCP – endoskopinė retrogradinė cholangiopankreatografinė procedūra.

Svarbu ir tai, kad UŽL sergantiems žmonėms pankreatitas gali išsivystyti ne tik dėl pačios ligos, tačiau ir dėl vaistų vartojamų ligos gydymui (15). Yra nustatytų atvejų, kuomet mesalazinas, kuris yra plačiausiai naudojamas pirmo pasirinkimo vaistas UŽL gydyme, sukėlė pankreatitą (6,7). Lyginant šį vaistą su sulfasalazinu, kitu UŽL gydymui naudojamu vaistu, buvo nustatyta, kad pankreatito išsivystymo rizika buvo 7 kartus didesnė pacientams, vartojantiems mesalaziną (18).

Patofiziologinis mesalazino sukeltos pankreatito išsivystymo mechanizmas yra nežinomas. Daroma prielaida, kad didelės vaisto dozės gali sąlygoti sisteminę vaisto absorbciją, kurios pasekoje pasireiškia toksinis poveikis kasos latakams (19). Kadangi apie 72 % pacientų mesalazino sukeltas pankreatitas išsivysto per pirmąjį mėnesį nuo vaisto skyrimo pradžios, manoma, kad patofiziologinis mechanizmas taipogi gali būti susijęs su alerginiu organizmo atsaku (20).

Buvo daroma prielaida, kad pankreatitas ir kiti mesalazino šalutiniai reiškiniai gali išsivystyti priklausomai nuo skiriamos vaisto dozės ir skyrimo dažnio (21). Šiame baigiamajame darbe aprašomai pacientei buvo skirti 4 g mesalazino per parą. Siekinat nustatyti, ar šalutiniai reiškiniai priklauso nuo skiriamos mesalazino dozės, vieno tyrimo metu buvo skiriamas 2,4 g ir 4,8 g mesalazino 8 savaitių kursas lengvo ar vidutinio sunkumo OK gydymui. Nustatyta, kad skiriant tiek mažą, tiek didelę mesalazino dozę, šalutinių mesalazino reiškinų dažnis buvo panašus: 32% ir 39 % atitinkamai (5,21). Kito tyrimo metu, skiriant pacientams 2,4 g mesalazino du kartus per parą arba 4,8 g vienkartinai, reikšmingo skirtumo tarp šalutinių reiškinų dažnio nenustatyta (5,22). Taigi, panašu, kad mesalazino sukeltas pankreatitas išsivysto nepriklausomai nuo vaisto dozės ir skyrimo dažnio (22).

Bendrojoje populiacijoje, vaistų sukeltas ūminis pankreatitas yra nedažna būklė ir sudaro apie 2 % pankreatito atvejų (23). Tačiau net 45 % OK sergančiųjų pacientų ūminio pankreatito kilmė yra vaistų vartojimas (24).

Dažnu atveju UŽL sergantiems pacientams pankreatito diagnostika yra apsunkinta. Buvo nustatyta, kad apie 15 % sergančiųjų UŽL turi asimptominį amilazės ir lipazės padidėjimą kraujo serume, kuris nėra susijęs su kasos patologija bei neturi pankreatitui būdingų pakitimų vaizdiniuose tyrimuose (25). Šių rodiklių padidėjimas, manoma, yra susijęs su kitomis UŽL sukeltomis organizmo būklėmis, tokiomis kaip ūminė ir lėtinė inkstų liga, Oddi sfinkterio disfunkcija po cholecistektomijos arba padidėjusi amilazės absorbcija uždegiminėse žarnose (25,26). Svarbu ir tai, kad tipiniai ūminio pankreatito simptomai, tokie kaip pilvo skausmai, vėmimas, gali būti klaidingai interpretuojami kaip UŽL paūmėjimas (10). Pagal atnaujintą Atlantos klasifikaciją reikalingi bent 2 iš 3 kriterijų ūminiam pankreatitui diagnozuoti: pilvo skausmai, tris kartus nuo normos padidėję amilazės ar lipazės rodikliai, bei pakitimai instrumentiniuose tyrimuose (14).

Vaistų sukulto pankreatito kilmė dažniausiai diagnozuojama atmetus kitas galimas pankreatito priežastis. Kai kurie autoriai rekomenduoja remtis tam tikrais kriterijais nustatant vaistų sukeltą pankreatitą: 1) simptomų ir pakitimų pradžia skiriant gydymą įtariamam vaistui; 2) simptomų išnykimas ir klinikinis pagerėjimas nutraukus įtariamo vaisto skyrimą; 3) simptomų paūmėjimas atnaujinus įtariamo vaisto skyrimą. Dėl etinių priežasčių pakartotinis įtariamo vaisto skyrimas diagnozei patvirtinti yra retai svarstomas (19).

Dalis klinikistų, įtariant vaistų sukeltą pankreatitą, naudoja vaistų indukuojamą limfocitų stimuliavimo testą (angliškai: *drug lymphocyte stimulation test*) (27). Tai yra IV tipo alerginių reakcijų į vaistus tyrimas, kuris yra naudojamas kaip saugi ir pagalbinė priemonė vaistų sukulto pankreatito diagnostikoje. Viena tyrėjų grupė pristatė klinikinį atvejį, kuomet jaunam, OK sergančiam vyrui buvo įtartas mesalazino sukeltas pankreatitas. Pacientui buvo atliktas vaistų indukuojamas limfocitų stimuliavimo testas, kuris buvo neigiamas, tačiau buvo nuspręsta mesalazino skyrimą nutraukti. Skiriant standartinį ūminio pankreatito gydymą paciento būklė pagerėjo ir jis buvo išrašytas namo, paskyrus OK gydymui sulfasalaziną, kuris po kelių savaičių dėl padidėjusių kepenų fermentų rodiklių buvo pakeistas į mesalaziną. Po dviejų savaičių mesalazino vartojimo pacientui pasikartojė ūminio pankreatito epizodas. Pakartotinai atlikus vaistų indukuojamą limfocitų stimuliavimo testą buvo gautas teigiamas atsakymas, kuris patvirtino mesalazino sukulto pankreatito diagnozę (27). Dėl galimų klaidingai neigiamų testo rezultatų rekomenduojama atsargiai vertinti rezultatus, atsižvelgiant į ligos klinikinę eigą ir kitus faktorius.

Ūminio pankreatito gydymas pacientams, sergantiems UŽL, nesiskiria nuo standartinio pankreatito gydymo: skiriama infuzinė skysčių terapija, skausmo kontrolė bei dieta (13). Įtariant vaistų

sukeltą pankreatitą turi būti apsvarstytas skiriamų vaistų sąrašas ir nutrauktas jų skyrimas iki kol bus nustatyta pankreatito priežastis (6,10).

Mesalazino sukeltas intersticinis nefritas

Ūminis intersticinis nefritas (ŪIN) yra viena iš dažniausių ūminių inkstų pažeidimo priežasčių. Šiai ligai būdinga uždegiminių ląstelių infiltracija į inkstų intersticinį audinį, sukianti edemą, tubulopatiją bei fibrozinius pakitimus vėlesnėje ligos stadijoje (28,29). Pagrindinės ŪIN priežastys yra vaistai, infekcijos, sisteminės uždegiminės ligos (29). Vaistų sukeltas ŪIN sudaro net 70 % visų atvejų ir išsivysto praėjus nuo 4 iki 48 mėnesių nuo medikamento skyrimo pradžios (30,31).

Mesalazinas yra vienas iš vaistų, sukeliančių ŪIN tiek suaugusiems, tiek jauniems pacientams (32). Patofiziologinis mesalazino sukulto ŪIN mechanizmas yra tik dalinai žinomas. Manoma, kad vaistas skatina prostaglandinų išsiskyrimą inkstuose, sukelia oksidacinį stresą, hipoksiją bei toksinį poveikį inkstų kanalėliams (32,33). Vertinant genetinę predispoziciją buvo nustatyta, kad didesne nefrotoksiškumo išsivystymo galimybe pasižymi pacientai turintys žmogaus leukocito antigeno (angliškai: *human leukocyte antigens*) A alelės pokyčius. Šios alelės nešiotojai turi 3 kartus didesnę inkstų pažeidimo riziką vartojant mesalaziną (1,34).

Vaistų sukeltas ŪIN dažnai pasireiškia nespecifiniais simptomais, tokiais kaip pykinimas, vėmimas, bendras silpnumas ar skausmas inkstų projekcijoje (32,33). Esant ŪIN dažnu atveju simptomai pasireiškia kaip hiperjautrumo reakcija: odos išbėrimu, nedideliu karščiavimu ir/ar eozinofilija. Šlapimo tyrime gali būti nustatyta sterili piurija, proteinurija ir mikroskopinė hematurija (33,35).

Kiek kitokia yra lėtinio intersticinio nefrito (LIN) eiga. Šiai formai nėra būdingi hiperjautrumo reakcijos simptomai, kadangi liga vystosi be jokių specifinių simptomų. LIN dėl mesalazino vartojimo gali sukelti negrįžtamus inkstų pažeidimus ir progresuoti iki galutinės inkstų ligos (1). Šiuo metu nėra rekomendacijų dėl šlapimo biomarkerių stebėjimo pacientams, kuriems gresia lėtinė inkstų liga dėl mesalazino vartojimo. Serumo kreatinino koncentracijos stebėjimas, nors ir nėra jautrus metodas nustatyti patologinius pokyčius, atitinkančius intersticinį nefritą, yra vienas iš dažnesnių būdų padedančių diagnozuoti LIN (1,33).

Vaistų sukulto ŪIN gydymas apima įtariamo vaisto nutraukimą (35). Mūsų aprašomai pacientei nutraukus mesalaziną buvo skirti papildomai kortikosteroidai - 6 dienas 40 mg metilprednizolono intraveniškai. Duomenys dėl kortikosteroidų skyrimo tokiems pacientams yra prieštaringi. Kai kurių tyrimų duomenimis, ankstyvas kortikosteroidų skyrimas buvo siejamas su geresniais gydymo rezultatais (36,37). Tačiau dėl mažos tyrimų apimties, trūkstamų rodiklių išnagrinėjimo, negalima drąsiai teigti, kad

pacientų, kuriems buvo papildomai skiriami steroidai, gydymo išėitys buvo geresnės. Reikalingi detalesni tyrimai su daugiau tiriamųjų, siekiant sudaryti tikslias steroidų skyrimo rekomendacijas pacientams sergantiems vaistų sukeltu ŪIN (36). Esant sunkiai ligos eigai daliai pacientų yra taikomas gydymas inkstų dialize (28).

Pacientams, kuriems nutraukus mesalazino vartojimą inkstų funkcija neatsistato iki pradinės būklės, nustatius ryškią proteinuriją arba esant glomerulų filtracijos greičiui mažesniai nei 30 %, rekomenduojama atlikti inkstų biopsiją (5).

Apie 40 % pacientų skiriant gydymą inkstų funkcija yra pilnai atkurama. Tačiau dėl nespecifinės ligos eigos daliai pacientų ligos diagnozavimas yra pavėluotas, todėl paskyrus gydymą inkstų funkcija neatsistato arba atsistato dalinai (30,36).

UŽL sergantiems pacientams ir gydomiems mesalazinu yra rekomenduojama stebėti inkstų funkciją, vertinant kreatinino kiekį serume ir šlapimo tyrimo rezultatus, siekiant nustatyti inkstų pažeidimo progresavimą (1). Kai kurie autoriai rekomenduoja matuoti serumo kreatinimą prieš skiriant mesalaziną, o paskyrus vaistą monitoruoti kreatinino kiekį kas mėnesį pirmus 3 mėnesius, kas 3 mėnesius kitus 9 mėnesius ir vėliau - kas pusmetį (32).

Mesalazino sąsaja su kitomis inkstų ligomis

Literatūroje yra aprašyti atvejai, kuomet mesalazino vartojimas sukėlė ir kitus inkstų pažeidimus (38,39). 2013 metais švedų tyrėjai pristatė pirmąjį atvejį apie inkstų akmenligę, sukeltą mesalazino vartojimo (38). 32 metų moteriai, sergančiai OK, paskyrus mesalaziną po 6 savaičių atsirado ūminis skausmas dešiniajame šone, staigus noras šlapintis ir makrohematurija. Atlikus cistoskopiją, ginekologinę apžiūrą ir kompiuterinę tomografiją patologinių pokyčių, konkretų bei šlapimtakų išplatėjimo nenustatyta. Priepuoliai kartojosi keletą kartų per 4 mėnesius. Išsiskyrus konkretams šlapime, buvo padaryta jų cheminė analizė. Biocheminė akmenų analizė parodė, kad jie buvo sudaryti iš kristalizuoto mesalazino. Pacientei nutraukus mesalazino vartojimą, jos būklė pagerėjo ir priepuoliai nesikartojo (38).

Vertinant kitus vaistų sukeltus inkstų akmenligės atvejus, mesalazino sukelti atvejai sudaro tik apie 2 % (40). Manoma, kad atvejų galėtų būti daugiau dėl cheminės akmenų analizės klaidingų rezultatų. Taip pat pastebėta, kad mesalazino akmenys dažniausiai yra nematomi rentgenografijos ar kompiuterinės tomografijos vaizduose (38,39). Dėl akmenų minkštos konsistencijos retai yra nustatoma šlapimo takų obstrukcija arba inkstų ertmių išsiplėtimas. Vienas iš pagrindinių diagnostikos būdų yra intraveninė urografija. Kiti galimi tyrimai yra intraveninė pielografija, retrogradinė ureteropielografija ir

ureteroskopija. Tačiau pastarieji du yra retai taikomi siekiant išvengti chirurginių ir anestezijos komplikacijų (41). Europos Urologijos asociacija rekomenduoja naudoti infraraudonųjų spindulių spektroskopiją akmenų sudėties analizei (39,42).

Mesalazino vartojimo sukelti inkstų šalutiniai reiškiniai gali būti sunkiau diagnozuojami ir dėl UŽL poveikio organizmui (1,11). Nustatyta, kad UŽL sergantiems yra 10 - 100 kartų didesnė inkstų akmenligės, inkstų akmenų sukeltos hidronefrozės, pielonefrito ir šlapimtakių obstrukcijos rizika (43). Sergant UŽL, dėl dažnų viduriavimų yra prarandami skysčiai ir bikarbonatai, todėl vystosi metabolinė acidozė ir didėja amoniako gamyba. Šių procesų metu sumažėja šlapimo pH, kuris sąlygoja šlapimo rūgšties akmenų susidarymą (44). Taip pat, žarnyno uždegimas dėl UŽL sukelia hiperoksaluriją, taip skatindamas kalcio oksalatų akmenų susidarymą (45).

Tikslus mesalazinių akmenų formavimosi mechanizmas yra nežinomas. Manoma, kad dėl padidėjusios UŽL sergančiųjų asmenų šlapimo koncentracijos sumažėja vaisto tirpumas šlapime. Tokiu būdu didėja vaisto kristalizacijos tikimybė (38,46). Taipogi, esant palankioms sąlygoms – vartojant didesnę mesalazino dozę, padidėjus virškinimo trakto absorbcijai, sutrikus kepenų acetilinimo procesams, esant mažai diurezei ir šlapimo pH mažesniai nei 6, susidaro mesalazino perteklius, kuris gali kristalizuotis inkstuose ir šlapimo takuose. Norint išvengti šių pasekmių, rekomenduojama optimizuoti vandens suvartojimą paskyrus gydymą mesalazinu (46).

Mesalazino sukelti hepatobiliariniai sutrikimai

Pacientai, sergantys UŽL, turi didesnę hepatobiliarinių susirgimų išsivystymo riziką (47). Istoriskai yra žinoma, kad mesalazinas buvo sukurtas kaip alternatyvus vaistas sulfasalazinui siekiant išvengti hepatotoksinio poveikio (48). Tačiau, UŽL skirtų vaistų vartojimas, tarp jų ir aminosalicilatų, taip pat buvo siejamas su kepenų pažeidimų galimybe (47,49).

Literatūroje yra aprašytas atvejis, kuomet 21 metų pacientui, sergančiam OK, dėl mesalazino vartojimo išsivystė pankolitas ir hepatitas. Pacientui paskyrus mesalaziną po kelių savaičių atsirado gelta ir buvo nustatyti padidėję kepenų fermentai. Mesalazino skyrimas buvo nutrauktas. Ūminiam pankolito gydymui buvo paskirtas prednizolonas (15 mg) ir azatioprinas (150 mg). Po kelių dienų azatioprinas buvo nutrauktas dėl atsiradusio karščiavimo ir vaisto netoleravimo. Pacientui buvo paskirtas gydymas infliksimabu, tačiau dėl atsiradusio niežulio, dusulio bei nustatytų infliksimabo antikūnų, jo skyrimas buvo sustabdytas. Gydytojai nusprendė OK remisijos palaikymui atnaujinti mesalazino skyrimą mažomis dozėmis (2 g), bet pacientui vėl išsivystė hepatitas. Papildomai pacientui buvo nustatyti imunoglobulino G, antibranduolinių ir lygiųjų raumenų antikūnai. Atlikus kepenų biopsiją buvo rasti

pakitimai būdingi hepatitui su tulžies latakų pažeidimu, cholestaze ir fibroziniais audinių pažeidimais, kurie siejami su toksiniu vaisto poveikiu. Remiantis laboratoriniais ir histologiniais radiniais, pacientui buvo diagnozuotas mesalazino sukeltas autoimuninio hepatito ir pirminio sklerozuojančio cholangito kryžminis sindromas. Nutraukus mesalazino vartojimą paciento būklė pagerėjo, laboratoriniai rodikliai grįžo į normą (50).

Įvairūs mesalazino hepatotoksiniai reiškiniai buvo aprašyti literatūroje, įskaitant transaminazių padidėjimą, lėtinio hepatito išsivystymą. Hepatotoksiniai reiškiniai ir atvejų apžvalga pateikti 3 lentelėje (9,47,49).

3 lentelė. Atvejų apžvalga literatūroje.

Autoriai	V/M	Amžius	Vaistas ir dozė	Liga	Šalutiniai reiškiniai ir išeitys
Stelzer T.	V	51	Mesalazinas, 4 g/d.	OK	Nežinomos kilmės karščiavimas, bendras silpnumas, pykinimas, padidėję kepenų fermentai, CRB, hepatosplenomegalija po 2 mėnesių mesalazino vartojimo. Teigiami ANA ir ANCA. Biopsijos metu nustatytas granulomatozinis hepatitas. Nutraukus mesalazino vartojimą kepenų fermentai ir uždegiminiai rodikliai normalizavosi.
Garrido I.	M	51	Mesalazinas, 4 g/d.	OK	Bendras silpnumas, pilvo skausmai, pykinimas, vėmimas po 2 savaičių mesalazino vartojimo. Nustatyti padidėję ALAT, ASAT, ŠF, GGT. Kepenų biopsijos metu nustatytas periportalinis uždegimas su nekrozės masėmis. Nutraukus mesalazino vartojimą po 6 mėnesių kepenų rodikliai grįžo į normos ribas.
Patel A.	M	53	Mesalazinas, dozė nežinoma	OK	Po 5 mėnesių mesalazino vartojimo nustatyti padidėję kepenų fermentai, teigiami ANCA, AMA. Biopsijos metu nustatyti pokyčiai siejami su autoimuniniu

					hepatitu. Nutraukus mesalaziną po mėnesio kepenų fermentų rodikliai normalizavosi.
--	--	--	--	--	--

CRB – C reaktyvus baltymas; ŠF – šarminė fosfatazė; ALAT – alaninaminotransferazė; ASAT – aspartataminotransferazė; GGT – gama glutamiltransferazė; ANA – antibranduoliniai antikūnai; ANCA – antineutrofiliniai citoplazminiai antikūnai; AMA – antimitochondriniai antikūnai.

Manoma, kad nėra vieno patofiziologinio mechanizmo, paaiškinančio mesalazino sukulto hepatito išsivystymą. Daroma prielaida, kad hepatitą gali sukelti alerginė organizmo reakcija, tačiau ne visiems pacientams pasireiškia hiperjautrumo reakcijos požymiai (50). Reikalingi detalesni tyrimai, siekiant išsiaiškinti mesalazino hepatotoksinį mechanizmą.

Kartais mesalazino sukulto hepatito eiga yra besimptomė. Kepenų pažeidimas dažniausiai išsivysto vartojant vaistą nuo vienos savaitės iki 6 mėnesių laikotarpiu (47). Diagnozė apima kitų galimų hepatito priežasčių eksliudavimą, kepenų biopsijos požymių interpretavimą (47,49). Literatūroje nėra aprašytų atvejų apie mirtiną mesalazino sukeltą kepenų pažeidimą arba ūminį kepenų nepakankamumą. Gydytas apima mesalazino vartojimo nutraukimą. Esant hiperjautrumo reakcijos požymiams rekomenduojamas steroidų skyrimas (47).

Nors mesalazinas yra dažniausiai gerai toleruojamas vaistas, rekomenduojama stebėti pacientus dėl galimo kepenų pažeidimo, net ir nesant sisteminiams hiperjautrumo reakcijos požymiams. Atsiradus kepenų funkcijos sutrikimams reikėtų nutraukti mesalazino skyrimą, siekiant išvengti lėtinio hepatito ir kepenų fibrozės (47).

IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

- Nustačius ūminį pankreatitą, mesalaziną vartojantiems pacientams, turėtų būti apsvastyta vaistų sukelta pankreatito etiologija. Mesalazino vartojimą reikėtų nedelsiant nutraukti.
- Nėra duomenų, kad po mesalazino sukulto pankreatito yra saugu grįžti prie mažų mesalazino skyrimo dozių pacientams, sergantiems uždegiminėmis žarnyno ligomis.
- Ūminis pankreatitas gali išsivystyti nepriklausomai nuo mesalazino dozės ir skyrimo dažnio.
- Ūminis intersticinis nefritas daugeliu atvejų išsivysto dėl vaistų vartojimo, tarp jų ir mesalazino.
- Intersticinio nefrito klinikinė eiga yra nespecifinė. Trūksta jautrių tyrimų, nustatančių ankstyvą inkstų pažeidimą vartojantiems mesalaziną.

- Yra nustatyta genetinė nefrotoksiškumo predispozicija žmonėms vartojantiems mesalaziną.
- Ūminio intersticinio nefrito gydymas apima įtariamo vaisto skyrimo nutraukimą. Kortikosteroidų skyrimas yra abejotinas. Reikalingi detalesni tyrimai siekiant nustatyti galimą klinikinę naudą ir kortikosteroidų skyrimo rekomendacijas.
- Retais atvejais mesalazino vartojimas gali sukelti inkstų akmenligę. Vartojantiems mesalaziną, akmenligės diagnostikai rekomenduojamas intraveninės urografijos tyrimas, o akmenų sudėties nustatymui - infraraudonųjų spindulių spektroskopija.
- Mesalazino vartojimas yra siejamas su hepatito išsivystymo rizika. Rekomenduojama paskyrus mesalaziną stebėti kepenų rodiklius, o esant pakitimams - nutraukti vaisto vartojimą.
- Mesalazino sukeltas hepatitas diagnozuojamas atmetus kitas hepatito priežastis (virusines, metaboline, autoimunines) bei remiantis kepenų biopsijos rezultatais.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Adiga A, Goldfarb DS. The Association of Mesalamine With Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2020 Jan;27(1):72–6.
2. Kaenkumchorn T, Wahbeh G. Ulcerative Colitis: Making the Diagnosis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2020 Dec;49(4):655–69.
3. Veloso PM, Machado R, Nobre C. Mesalazine and inflammatory bowel disease - From well-established therapies to progress beyond the state of the art. *Eur J Pharm Biopharm.* 2021 Oct;167:89–103.
4. Moss AC, Peppercorn MA. The risks and the benefits of mesalazine as a treatment for ulcerative colitis. *Expert Opin Drug Saf.* 2007 Mar 16;6(2):99–107.
5. Sehgal P, Colombel JF, Aboubakr A, Narula N. Systematic review: safety of mesalazine in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Jun;47(12):1597–609.
6. Correia JP, Ponte AI, Silva JC, Gomes AC, Afecto E. Mesalazine-induced acute pancreatitis: a rare adverse reaction but with important therapeutic implications in ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021 Apr 1;33(4):595.
7. Hegyi PJ, Szakács Z, Faluhelyi N, Németh BC, Bajor J, Hegyi P, et al. Recurrent acute pancreatitis induced by 5-ASA and azathioprine in ulcerative colitis. *Pancreatology.* 2020 Dec;20(8):1656–60.

8. Sposato B, Allegri MP, Riccardi MP, Chigiotti S, Nencioni C, Ricciardi B, et al. Mesalazine-Induced Multi-Organ Hypersensitivity. *Clin Drug Investig*. 2010 Jun 28;30(6):413–7.
9. Patel A, Hammami MB. Mesalamine-Induced Autoimmune Hepatitis in Patient With Ulcerative Colitis: Case Report. *American Journal of Gastroenterology*. 2021 Oct;116(1):S1032–3.
10. Iida T, Wagatsuma K, Hirayama D, Yokoyama Y, Nakase H. The Etiology of Pancreatic Manifestations in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Med*. 2019 Jun 26;8(7):916.
11. Timmermans SAMEG, Christiaans MHL, Abdul-Hamid MA, Stiff F, Damoiseaux JGMC, van Paassen P. Granulomatous interstitial nephritis and Crohn’s disease. *Clin Kidney J*. 2016 Aug;9(4):556–9.
12. Chertoff J, Alam S, Black M, Elgendy IY. Azathioprine-induced hepatitis and cholestasis occurring 1 year after treatment. *BMJ Case Rep*. 2014 Dec 3;2014.
13. Lee PJ, Papachristou GI. New insights into acute pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 Aug 28;16(8):479–96.
14. Colvin SD, Smith EN, Morgan DE, Porter KK. Acute pancreatitis: an update on the revised Atlanta classification. *Abdominal Radiology*. 2020 May 7;45(5):1222–31.
15. Montenegro ML, Corral JE, Lukens FJ, Ji B, Kröner PT, Farraye FA, et al. Pancreatic Disorders in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 2022 Feb;67(2):423–36.
16. Moolsintong P, Loftus E V, Chari ST, Egan LJ, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Acute pancreatitis in patients with Crohn’s disease: clinical features and outcomes. *Inflamm Bowel Dis*. 2005 Dec;11(12):1080–4.
17. Barthet M, Lesavre N, Desplats S, Panuel M, Gasmi M, Bernard JP, et al. Frequency and characteristics of pancreatitis in patients with inflammatory bowel disease. *Pancreatology*. 2006;6(5):464–71.
18. Ransford RAJ, Langman MJS. Sulphasalazine and mesalazine: Serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines. *Gut*. 2002 Oct;51(4):536–9.
19. Mallory A, Kern F. Drug-induced pancreatitis: a critical review. *Gastroenterology*. 1980 Apr;78(4):813–20.
20. Decocq G, Gras-Champel V, Vrolant-Mille C, Delcenserie R, Sauvé L, Masson H, et al. [Acute pancreatitis induced by drugs derived from 5-aminosalicylic acid: case report and review of the literature]. *Thérapie*. 1999;54(1):41–8.

21. Hanauer SB, Sandborn WJ, Dallaire C, Archambault A, Yacyshyn B, Yeh C, et al. Delayed-release oral mesalamine 4.8 g/day (800 mg tablets) compared to 2.4 g/day (400 mg tablets) for the treatment of mildly to moderately active ulcerative colitis: The ASCEND I trial. *Can J Gastroenterol*. 2007 Dec;21(12):827–34.
22. Lichtenstein GR, Kamm MA, Boddu P, Gubergrits N, Lyne A, Butler T, et al. Effect of once- or twice-daily MMX mesalamine (SPD476) for the induction of remission of mild to moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Jan;5(1):95–102.
23. Jones MR, Hall OM, Kaye AM, Kaye AD. Drug-induced acute pancreatitis: a review. *Ochsner J*. 2015;15(1):45–51.
24. Kim JW, Hwang SW, Park SH, Song TJ, Kim MH, Lee HS, et al. Clinical course of ulcerative colitis patients who develop acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2017;23(19):3505.
25. Bokemeyer B. Asymptomatic Elevation of Serum Lipase and Amylase in Conjunction with Crohn's Disease and ulcerative Colitis. *Z Gastroenterol*. 2002 Jan;40(1):5–10.
26. Fujimura Y, Nishishita C, Uchida J, Iida M. Macroamylasemia associated with ulcerative colitis. *J Mol Med*. 1995 Feb;73(2):95–7.
27. Arai Y, Arihiro S, Ide D, Odagi I, Itagaki M, Komoike N, et al. Acute Pancreatitis due to pH-Dependent Mesalazine That Occurred in the Course of Ulcerative Colitis. *Case Rep Gastroenterol*. 2011;5(3):610–6.
28. Praga M, González E. Acute interstitial nephritis. *Kidney Int*. 2010 Jun;77(11):956–61.
29. Karras A. [Acute interstitial nephritis]. *Rev Prat*. 2018 Feb;68(2):170–4.
30. Valluri A, Hetherington L, Mcquarrie E, Fleming S, Kipgen D, Geddes CC, et al. Acute tubulointerstitial nephritis in Scotland. *QJM*. 2015 Jul 1;108(7):527–32.
31. Raghavan R, Shawar S. Mechanisms of Drug-Induced Interstitial Nephritis. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2017 Mar;24(2):64–71.
32. Frandsen NE, Saugmann S, Marcussen N. Acute Interstitial Nephritis Associated with the Use of Mesalazine in Inflammatory Bowel Disease. *Nephron*. 2002;92(1):200–2.
33. Barreto EF, Rule AD. Management of Drug-Associated Acute Interstitial Nephritis. *Kidney360*. 2020 Jan;1(1):62–4.
34. Heap GA, So K, Weedon M, Edney N, Bewshea C, Singh A, et al. Clinical Features and HLA Association of 5-Aminosalicylate (5-ASA)-induced Nephrotoxicity in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016 Feb;10(2):149–58.

35. Perazella MA, Markowitz GS. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Nat Rev Nephrol*. 2010 Aug 1;6(8):461–70.
36. Fernandez-Juarez G, Perez JV, Caravaca-Fontán F, Quintana L, Shabaka A, Rodriguez E, et al. Duration of Treatment with Corticosteroids and Recovery of Kidney Function in Acute Interstitial Nephritis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2018 Dec 7;13(12):1851–8.
37. González E, Gutiérrez E, Galeano C, Chevia C, de Sequera P, Bernis C, et al. Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int*. 2008 Apr;73(8):940–6.
38. Karlén P. Mesalazine-induced renal calculi. *American Journal of Case Reports*. 2013;14:551–3.
39. Vílchez A, Orts JA, Frédérique Scheirs S, Benavent G. [Mesalazine renal lithiasis.]. *Arch Esp Urol*. 2020 Jul;73(6):561–4.
40. Daudon M, Frochot V, Bazin D, Jungers P. Drug-Induced Kidney Stones and Crystalline Nephropathy: Pathophysiology, Prevention and Treatment. *Drugs*. 2018 Feb 20;78(2):163–201.
41. Corbery B, Lebdaï S, Borojeni S, Bigot P, Azzouzi AR, Culty T. Mesalazine: A Novel Etiology For Drug-Induced Urinary Calculi. *Urol J*. 2018 May 3;15(3):132–3.
42. Primiano A, Persichilli S, Ferraro PM, Minucci A, Gambaro G, Urbani A, et al. A combination of infrared spectroscopy and morphological analysis allows successfully identifying rare crystals and atypical urinary stones. *Ann Ist Super Sanita*. 2019;55(3):205–8.
43. Christie PM, Knight GS, Hill GL. Comparison of relative risks of urinary stone formation after surgery for ulcerative colitis: conventional ileostomy vs. J-pouch. A comparative study. *Dis Colon Rectum*. 1996 Jan;39(1):50–4.
44. Mehta TH, Goldfarb DS. Uric Acid Stones and Hyperuricosuria. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2012 Nov;19(6):413–8.
45. Nazzal L, Puri S, Goldfarb DS. Enteric hyperoxaluria: an important cause of end-stage kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 Mar;31(3):375–82.
46. Chebion G, Bugni E, Gerin V, Daudon M, Castiglione V. Drug-induced nephrolithiasis and crystalluria: the particular case of the sulfasalazine derivatives. *Comptes Rendus Chimie*. 2022 Sep 1;25(S1):295–306.
47. Garrido I, Santos AL, Lopes J, Lopes S, Macedo G. “Hepatotoxicity in inflammatory bowel disease: mesalazine, the forgotten drug.” *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Dec 29;33(1S):e1067–70.

48. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ*. 1989 Jan 14;298(6666):82–6.
49. Stelzer T, Kohler S, Marques Maggio E, Heuss LT. An unusual cause of febrile hepatitis. *BMJ Case Rep*. 2015 Jun 25;bcr2014205857.
50. Buurman DJ. Complications and optimalisation of Mesalazine and anti-TNF-alpha therapy in inflammatory bowel disease. [Groningen]: Rijksuniversiteit Groningen, 2019. 198 p. doi: 10.33612/diss.98535663