

**Điều trị duy trì:**

Sau khi bệnh thuyên giảm, liều duy trì thay đổi tùy từng người bệnh, nhưng liều thường dùng là 1,5 - 2,5 mg/kg mỗi ngày, uống một lần. Nên lưu ý là khi bệnh nhi bị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho đang thuyên giảm, có thể đạt hiệu quả điều trị cao khi phối hợp mercaptopurin với những thuốc khác (nhất là với methotrexat) để duy trì kết quả.

**Liều lượng trong suy thận:**

Người bệnh suy giảm chức năng thận phải dùng liều mercaptopurin thấp hơn để tránh tăng tích lũy thuốc.

**Điều trị viêm loét ruột:** Liều thường dùng là 1 - 1,5 mg/kg/ngày.

**Tương tác thuốc**

**Alopurinol:** Với liều 300 - 600 mg mỗi ngày, alopurinol ức chế sự oxy hóa của mercaptopurin bởi xanthin oxydase, do đó làm tăng khả năng gây độc của mercaptopurin, đặc biệt gây suy tủy. Nếu dùng alopurinol và mercaptopurin đồng thời, phải giảm liều mercaptopurin xuống 25 - 33% so với liều thường dùng và hiệu chỉnh liều dùng sau đó tùy theo đáp ứng của người bệnh và ADR.

**Thuốc gây độc hại gan:** Vì có thể tăng nguy cơ gây độc hại gan, cần hết sức thận trọng và theo dõi chặt chẽ chức năng gan ở người bệnh dùng đồng thời mercaptopurin và những thuốc gây độc hại gan khác. Người ta đã thấy một tỷ lệ nhiễm độc gan cao ở người bệnh dùng mercaptopurin và doxorubicin, thuốc này vẫn không được coi là độc hại đối với gan.

**5-aminosalicylat** (như olsalazin, mesalamin, sulfasalazin) khi phối hợp với mercaptopurin làm tăng độc tính với tủy xương.

**Thuốc ức chế tủy xương** như trimethoprim, sulfamethoxazol khi phối hợp với mercaptopurin gây ức chế mạnh tủy xương. Cần giảm liều mercaptopurin.

**Warfarin:** Mercaptopurin ức chế tác dụng chống đông của warfarin. Không dùng đồng thời mercaptopurin với natalizumab, trastuzumab, vắc xin sống.

**Quá liều và xử trí**

**Triệu chứng:** chán ăn, buồn nôn, nôn và ỉa chảy, suy tủy, rối loạn chức năng gan và viêm dạ dày - ruột.

**Xử trí:** Không có thuốc giải độc đặc hiệu với mercaptopurin. Thẩm tách không loại bỏ được mercaptopurin ra khỏi cơ thể. Ngừng ngay thuốc, có thể gây nôn ngay, điều trị triệu chứng, nếu cần có thể truyền máu.

**Cập nhật lần cuối:** 2018.

**MEROPENEM**

**Tên chung quốc tế:** Meropenem.

**Mã ATC:** J01DH02.

**Loại thuốc:** Kháng sinh nhóm carbapenem, họ beta-lactam.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Lọ bột pha tiêm chứa meropenem trihydrat tương đương với 500 mg, 1 g meropenem khan.

**Dược lực học**

Meropenem là một kháng sinh tổng hợp nhóm carbapenem, có cấu trúc và tác dụng dược lý tương tự các thuốc trong nhóm là imipenem và ertapenem. Khác với imipenem, meropenem bền vững với tác dụng thủy phân của dehydropeptidase 1 (DHP-1) có ở vi nhung mao của tế bào ống lượn gần của thận, vì vậy không cần dùng cùng với chất ức chế DHP-1 như cilastatin.

Thuốc có tác dụng diệt khuẩn thông qua ức chế sự tổng hợp vách tế bào bằng cách thấm qua thành tế bào của hầu hết vi khuẩn Gram

âm và Gram dương, gắn vào các protein liên kết penicillin (PBP) và làm bất hoạt các protein này. Thuốc có ái lực mạnh nhất với PBP 2, 3 và 4 của *Escherichia coli* và *Pseudomonas aeruginosa*, PBP 1, 2 và 4 của *Staphylococcus aureus*. Nồng độ diệt khuẩn điển hình gấp một hoặc hai lần nồng độ kìm khuẩn, ngoại lệ với *Listeria monocytogenes*, nồng độ diệt khuẩn chưa được xác định. Meropenem bền vững với nhiều loại beta-lactamase (bao gồm penicilinase, cephalosporinase và beta-lactamase phổ rộng; nhưng không bền với tác dụng thủy phân của metallo-beta lactamase.

Phổ tác dụng của meropenem tương tự như imipenem bao gồm hầu hết các vi khuẩn Gram âm, Gram dương và một số vi khuẩn kỵ khí. Tuy nhiên tác dụng của meropenem có phần mạnh hơn so với imipenem trên *Enterobacteriaceae* và có phần kém hơn imipenem trên vi khuẩn Gram dương.

Meropenem có tác dụng trên *in vitro* và trên lâm sàng với các vi khuẩn sau đây: Vi khuẩn Gram dương hiếu khí và hiếu khí không bắt buộc: *Streptococcus pneumoniae* (chúng nhạy cảm penicilin), *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *Staphylococcus aureus* (kể cả các chủng tiết beta-lactamase, không bao gồm các chủng kháng oxacilin/methicilin), *Enterococcus faecalis* (không bao gồm chủng kháng vancomycin) và *S. viridans*. Vi khuẩn Gram âm hiếu khí và hiếu khí không bắt buộc: *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* (kể cả chủng tiết beta-lactamase), *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Proteus mirabilis* và *Pseudomonas aeruginosa*. Các vi khuẩn kỵ khí: *Bacteroides fragilis*, *B. thetaiotaomicron* và *Peptostreptococcus*.

Kháng chéo có thể xảy ra giữa meropenem và các kháng sinh carbapenem khác. Cơ chế kháng thuốc có thể là: giảm tính thấm của màng ngoài vi khuẩn Gram âm (do giảm sản xuất porin); giảm ái lực đối với PBP; tăng vận chuyển tích cực thuốc ra ngoài tế bào vi khuẩn; sản xuất beta-lactamase có thể thủy phân các carbapenem. Không có kháng chéo giữa meropenem và các kháng sinh họ quinolon, aminosid, macrolid và tetracyclin. Tuy nhiên, một số chủng vi khuẩn có thể kháng nhiều hơn một nhóm kháng sinh do cơ chế giảm tính thấm màng tế bào và/hoặc tăng vận chuyển thuốc ra ngoài.

**Dược động học**

**Hấp thu:** Sau khi tiêm tĩnh mạch 0,5 g và 1 g meropenem trong 5 phút, nồng độ đỉnh trong huyết tương đo được lần lượt là 50 và 112 microgam/ml. Nếu truyền trong 30 phút, nồng độ đỉnh thu được tương ứng là 23 và 49 microgam/ml.

**Phân bố:** Thuốc phân bố rộng rãi trong các tổ chức của cơ thể, bao gồm cả dịch não tủy và mật, thể tích phân bố người lớn 15 - 20 lít, trẻ em: 0,3 - 0,4 lít/kg. Thuốc liên kết với protein huyết tương khoảng 2%.

**Thải trừ:** Nửa đời thải trừ trong huyết thanh của thuốc khoảng 1 giờ, kéo dài hơn ở người suy thận. Độ thanh thải trung bình là 287 ml/phút với liều 250 mg và là 205 ml/phút với liều 2 g. Meropenem thải trừ chủ yếu nhờ bài tiết ở ống thận và lọc qua cầu thận. Khoảng 70% liều dùng được tìm thấy ở dạng không đổi trong nước tiểu trong khoảng 12 giờ. Khoảng 2% liều dùng thải trừ qua phân. Thuốc bị loại trừ bởi thẩm tách máu.

**Liên quan dược lực học, dược động học:**

Giống như các kháng sinh khác họ beta-lactam, thời gian có nồng độ meropenem trong huyết tương cao hơn nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) là thông số tương quan tốt nhất với hiệu quả. Trong các mô hình tiền lâm sàng, meropenem chứng tỏ có hoạt tính khi thời gian có nồng độ huyết tương cao hơn MIC vào khoảng 40% khoảng cách dùng thuốc. Mục tiêu này không được chứng minh trong lâm sàng.

**Chỉ định**

Meropenem được chỉ định cho các trường hợp nhiễm khuẩn gây ra bởi các vi khuẩn Gram âm và Gram dương nhạy cảm với thuốc ở người lớn và trẻ em từ 3 tháng tuổi trở lên. Bao gồm: viêm phổi (viêm phổi cộng đồng hoặc mắc phải tại bệnh viện), viêm phế quản - phổi ở bệnh nhân xơ nang, nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng, nhiễm khuẩn trong ổ bụng có biến chứng, nhiễm khuẩn trong và sau cuộc đẻ, nhiễm khuẩn da và tổ chức dưới da có biến chứng, viêm màng não nhiễm khuẩn cấp tính, bệnh nhân sốt do giảm bạch cầu.

**Chống chỉ định**

Quá mẫn với meropenem hoặc carbapenem. Có tiền sử bị phản ứng phản vệ khi dùng beta-lactam.

**Thận trọng**

Thận trọng khi sử dụng cho các bệnh nhân quá mẫn với kháng sinh nhóm beta-lactam (bao gồm các penicilin, cephalosporin), do tăng nguy cơ xảy ra phản ứng phản vệ đe dọa tính mạng.

Bệnh nhân có tiền sử mẫn cảm với nhiều dị nguyên khác nhau cũng tăng nguy cơ bị phản ứng quá mẫn đe dọa tính mạng với beta-lactam.

Không nên sử dụng đồng thời meropenem với probenecid. Thận trọng khi sử dụng đồng thời với acid valproic hoặc divalproat natri. Cần giảm liều khi sử dụng cho bệnh nhân suy thận ( $Cl_{cr} \leq 50$  ml/phút trở xuống). Giảm tiêu cầu đã được báo cáo ở bệnh nhân suy thận sử dụng meropenem.

Có giạt và các phản ứng bất lợi trên TKTW đã được báo cáo khi sử dụng meropenem, nguy cơ tăng lên ở những bệnh nhân sẵn có bệnh ở hệ thống TKTW (ví dụ như tổn thương não, tiền sử động kinh) hoặc bị viêm màng não do vi khuẩn, và/hoặc suy chức năng thận. Cần giảm liều hoặc ngừng dùng meropenem.

Sử dụng kháng sinh kéo dài có thể làm quá phát các loại nấm và vi khuẩn không nhạy cảm. Viêm đại tràng giả mạc và tiêu chảy liên quan đến *C. difficile* đã được báo cáo ở bệnh nhân sử dụng meropenem. Vì vậy cần theo dõi và có chẩn đoán phù hợp nếu bệnh nhân bị tiêu chảy trong hoặc sau khi điều trị bằng meropenem. Cần theo dõi chức năng gan định kỳ khi sử dụng meropenem, đặc biệt ở các bệnh nhân đã có bệnh gan từ trước vì meropenem có thể gây độc với gan. Tuy nhiên không cần hiệu chỉnh liều meropenem khi dùng cho các bệnh nhân này.

Sử dụng meropenem có thể gây dương tính giả khi làm test Coombs trực tiếp hoặc gián tiếp.

**Thời kỳ mang thai**

Không tìm thấy bằng chứng là meropenem làm giảm khả năng sinh sản hoặc gây hại với thai động vật. Chưa có các nghiên cứu có đối chứng được thực hiện trên phụ nữ mang thai và không rõ thuốc có gây hại cho thai nhi hay không. Cần thận trọng tránh dùng meropenem cho phụ nữ mang thai, chỉ sử dụng sau khi cân nhắc kỹ, thấy lợi ích vượt trội nguy cơ.

**Thời kỳ cho con bú**

Không rõ thuốc có bài tiết vào sữa mẹ hay không. Nên tránh sử dụng meropenem cho phụ nữ nuôi con bú.

**Tác dụng không mong muốn (ADR)**

*Thường gặp hoặc rất thường gặp*

Máu và hệ bạch huyết: tăng tiêu cầu.

Thần kinh: đau đầu.

Tiêu hóa: táo bón, tiêu chảy, nôn và buồn nôn, đau bụng.

Gan, mật: tăng transaminase, phosphatase kiềm, lactat dehydrogenase huyết thanh.

Da: mẩn, ngứa.

Tại chỗ tiêm: viêm, đau.

**Ít gặp**

Nhiễm khuẩn: nhiễm nấm *Candida* ở miệng và âm đạo.

Máu và hệ bạch huyết: giảm bạch cầu ưa eosin, giảm tiêu cầu, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính.

Thần kinh: dị cảm.

Gan, mật: tăng bilirubin huyết thanh.

Da: mày đay.

Tiết niệu: tăng urê và creatinin huyết.

Tại chỗ tiêm: viêm tĩnh mạch huyết khối.

*Chưa xác định được tần suất*

Máu: mất bạch cầu hạt, thiếu máu tan huyết.

Miễn dịch: phù Quincke, phản ứng phản vệ.

Thần kinh: co giật.

Tiêu hóa: viêm đại tràng do dùng kháng sinh.

Da: ban đỏ đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng Lyell.

**Hướng dẫn cách xử trí ADR**

Nếu xảy ra các ADR nghiêm trọng, cần ngừng dùng meropenem và áp dụng các biện pháp điều trị thích hợp.

Khi bệnh nhân bị co giật hoặc gặp các phản ứng bất lợi trên TKTW, cần giảm liều hoặc ngừng dùng meropenem.

Nếu bệnh nhân bị tiêu chảy trong hoặc sau khi điều trị bằng meropenem, cần theo dõi và có chẩn đoán, điều trị phù hợp.

**Liều lượng và cách dùng****Cách dùng**

Meropenem được sử dụng theo đường tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch.

Đề tiêm tĩnh mạch: Hòa tan lọ thuốc 500 mg hoặc 1 g meropenem với 10 hoặc 20 ml nước cất pha tiêm để tạo dung dịch có nồng độ khoảng 50 mg/ml và tiêm chậm trong 3 đến 5 phút.

Đề truyền tĩnh mạch: Meropenem được hòa tan trong dung môi tương thích và truyền trong khoảng 15 đến 30 phút.

**Liều dùng**

Liều và thời gian điều trị tùy theo mức độ nhiễm khuẩn và đáp ứng của người bệnh.

*Liều dùng cho người lớn:*

Viêm phổi (viêm phổi cộng đồng hoặc mắc phải tại bệnh viện), nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng, nhiễm khuẩn trong ổ bụng có biến chứng, nhiễm khuẩn trong và sau khi sinh con, nhiễm khuẩn da và tổ chức dưới da: 500 mg hoặc 1 g, mỗi 8 giờ.

Viêm phế quản phổi ở bệnh nhân xơ nang, viêm màng não: 2 g mỗi 8 giờ.

Bệnh nhân sốt do giảm bạch cầu: 1 g mỗi 8 giờ.

*Liều dùng ở trẻ em:*

Trẻ từ 3 tháng đến 11 tuổi, cân nặng dưới 50 kg:

Viêm phổi (viêm phổi cộng đồng hoặc mắc phải tại bệnh viện), nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng, nhiễm khuẩn trong ổ bụng có biến chứng, nhiễm khuẩn trong và sau cuộc đẻ, nhiễm khuẩn da và tổ chức dưới da: 10 mg/kg hoặc 20 mg/kg, mỗi 8 giờ.

Viêm phế quản phổi ở bệnh nhân xơ nang, viêm màng não: 40 mg/kg, mỗi 8 giờ.

Bệnh nhân sốt giảm bạch cầu: 20 mg/kg, mỗi 8 giờ.

Trẻ cân nặng từ 50 kg trở lên dùng liều như người lớn.

*Bệnh nhân suy thận:*

Cần giảm liều meropenem khi dùng cho bệnh nhân có  $Cl_{cr} \leq 50$  ml/phút. Bệnh nhân có  $Cl_{cr}$  từ 26 - 50 ml/phút dùng liều thông thường mỗi 12 giờ, từ 10 - 25 ml/phút dùng nửa liều thông thường mỗi 12 giờ và dưới 10 ml/phút dùng nửa liều thông thường mỗi 24 giờ.

Vì meropenem bị thải loại trong khi thẩm tách máu nên cần đưa thêm thuốc sau mỗi lần thẩm tách máu.

Chưa có kinh nghiệm về sử dụng meropenem ở bệnh nhân nhi bị suy thận.

**Bệnh nhân suy gan:** Không cần hiệu chỉnh liều meropenem.

**Người cao tuổi:** Không cần điều chỉnh liều nếu  $Cl_{cr} \geq 50$  ml/phút.

#### Tương tác thuốc

**Aminoglycosid:** Tương tác dược lực học, hiệp đồng tác dụng trên vi khuẩn *Pseudomonas aeruginosa*.

**Probenecid:** Probenecid làm giảm bài tiết meropenem qua ống thận, làm tăng nồng độ thuốc trong máu và kéo dài thời gian thải trừ thuốc. Nên tránh sử dụng đồng thời.

**Acid valproic:** Meropenem làm giảm nồng độ acid valproic xuống dưới giới hạn điều trị mong muốn, cần thận trọng khi dùng phối hợp.

**Thuốc chống đông máu dùng đường uống:** Meropenem có thể làm tăng tác dụng chống đông của warfarin khi dùng đồng thời, cần thận trọng.

#### Tương kỵ

Ngoài dung dịch natri clorid 0,9% hoặc glucose 5% nêu trên, không được trộn meropenem với bất kỳ thuốc nào khác.

#### Quá liều và xử trí

Quá liều meropenem thường liên quan đến sử dụng thuốc cho bệnh nhân suy thận mà không hiệu chỉnh liều phù hợp. Biểu hiện khi sử dụng quá liều chính là các ADR của thuốc, thường sẽ giảm bớt hoặc hết khi ngừng thuốc hoặc giảm liều. Có thể cần điều trị triệu chứng khi quá liều meropenem. Ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường, meropenem sẽ nhanh chóng thải trừ qua thận. Thẩm tách máu giúp thải trừ meropenem và các chất chuyển hóa của thuốc.

*Cập nhật lần cuối: 2020.*

## MESALAZIN

(Mesalamin, fosalamin)

**Tên chung quốc tế:** Mesalazine (Fisalamine, Mesalamine).

**Mã ATC:** A07EC02.

**Loại thuốc:** Thuốc chống viêm đường tiêu hóa, thuốc điều trị viêm ruột.

#### Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao tan trong ruột: 250 mg, 400 mg, 500 mg, 800 mg.

Viên nén giải phóng chậm: 400 mg, 500 mg, 800 mg, 1,2 g.

Viên nén giải phóng biến đổi: 500 mg, 1 g, 1,2 g.

Nang giải phóng kéo dài: 250 mg, 375 mg, 500 mg.

Nang giải phóng chậm: 400 mg.

Thuốc cốm giải phóng biến đổi: Gói 500 mg, 1 g, 1,5 g, 2 g, 3 g.

Thuốc đạn: 250 mg, 500 mg, 1 g.

Thuốc thụt trực tràng: 10 mg/ml, 33,9 mg/ml (2 g/59 ml), 4 g/60 ml.

Thuốc tạo bọt: 1 g/l lần dùng.

#### Dược lực học

Mesalazin (acid 5-aminosalicylic, 5-ASA) được xem là thành phần có hoạt tính của sulfasalazin. Thuốc có tác dụng chống viêm tại đường tiêu hóa. Cơ chế tác dụng chính xác của mesalazin chưa được biết rõ, nhưng thuốc có tác dụng tại chỗ, không có tác dụng toàn thân. Hiệu quả chống viêm của mesalazin có thể do ức chế cyclooxygenase và tổng hợp prostaglandin trong đại tràng. Dạng thuốc thụt của mesalazin có tác dụng tương tự sulfasalazin dạng uống hoặc hydrocortison dạng thụt ở những người viêm loét ở đoạn cuối đại tràng mức độ nhẹ và vừa. Những người kháng với sulfasalazin dạng uống và hydrocortison dạng uống có thể đáp ứng với mesalazin dạng dùng đường trực tràng. Dùng mesalazin đường trực tràng phối hợp với sulfasalazin dạng uống hoặc corticoid có thể tăng hiệu quả điều trị, nhưng cũng tăng nguy cơ bị các ADR.

#### Dược động học

**Hấp thu:** Dùng đường trực tràng hấp thu không ổn định (khoảng 10 - 30% liều dùng), phụ thuộc vào thời gian lưu giữ thuốc ở trực tràng, pH đại tràng và tình trạng bệnh. Dùng đường uống, hấp thu của viên nén khoảng 20 - 28%, viên nang khoảng 20 - 43%.

Thời gian đạt nồng độ tối đa trong huyết tương khác nhau ở mỗi chế phẩm, ví dụ của nang giải phóng chậm (biệt dược Delzicol) là 10 giờ, của viên nén giải phóng chậm (biệt dược Asacol) là 24 giờ.

**Phân bố:** Mesalazin liên kết với protein là 43%, N-acetyl-5-ASA là 78%.

**Chuyển hóa:** Ở gan và thành ruột, bị acetyl hóa bởi N-acetyltransferase thành acid N-acetyl-5-aminosalicylic có hoạt tính.

**Thải trừ:**

Nửa đời thải trừ: Khác nhau ở các chế phẩm.

Viên nén giải phóng chậm (biệt dược Lialda) là 7 - 12 giờ, nang giải phóng chậm (biệt dược Delzicol) là 25 giờ, nang giải phóng kéo dài (biệt dược Apriso) là 9 - 10 giờ.

**Dạng uống, thuốc đạn:** Thải trừ qua nước tiểu (chủ yếu ở dạng chuyển hóa, < 12% ở dạng không đổi) và qua phân (ở dạng không hấp thu).

**Thuốc thụt:** Thải trừ chủ yếu qua phân, qua nước tiểu khoảng 10 - 30%.

#### Chỉ định

Viêm loét đại tràng cấp mức độ nhẹ đến trung bình.

Viêm đại tràng sigma mức độ nhẹ đến trung bình.

Viêm trực tràng không đặc hiệu mức độ nhẹ đến trung bình.

Bệnh Crohn hồi kết tràng.

#### Chống chỉ định

Quá mẫn với mesalamin, các salicylat khác (bao gồm aspirin) hoặc các aminosalicylat hoặc sulfasalazin.

Suy thận nặng (GFR < 20 ml/phút), suy gan nặng.

Hẹp môn vị, tắc ruột.

Bất thường về đông máu (ở trẻ em).

Trẻ em dưới 2 tuổi.

#### Thận trọng

Đã có báo cáo về loạn tạo máu nghiêm trọng khi dùng mesalazin nhưng rất hiếm gặp. Cần theo dõi về huyết học, nếu người bệnh có chảy máu không rõ nguyên nhân, có các vết bầm tím, ban xuất huyết, thiếu máu, sốt hoặc viêm họng. Nên ngừng thuốc nếu có dấu hiệu tăng nhạy cảm hoặc nếu có ia chảy.

Thận trọng với người già, người suy gan, suy thận nhẹ đến trung bình, loét đường tiêu hóa, bệnh về phổi. Cần theo dõi chức năng thận trước và trong khi điều trị bằng mesalazin.

#### Thời kỳ mang thai

Thận trọng khi dùng cho người mang thai và chỉ dùng khi lợi ích hơn hẳn nguy cơ có thể xảy ra. Chưa có tư liệu về khả năng gây quái thai của thuốc, nhưng có một lượng mesalazin rất thấp đi qua nhau thai.

#### Thời kỳ cho con bú

Thận trọng trong thời kỳ con bú và chỉ dùng khi lợi ích hơn hẳn nguy cơ có thể xảy ra. Đã có báo cáo gây tiêu chảy ở trẻ nhưng chỉ có một lượng không đáng kể thuốc đi vào sữa. Cần theo dõi tình trạng tiêu chảy ở trẻ.

#### Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các ADR phụ thuộc nhiều vào dạng dùng. Tỷ lệ gặp ADR thấp hơn khi dùng dạng thuốc đạn hoặc thuốc thụt. Tần số xuất hiện một vài ADR nói chung ít hơn so với uống sulfasalazin (tiền chất của mesalazin).