

Úvod

Azathioprin (AZA) je používán jako imunomodulátor v léčbě řady autoimunitních onemocnění. Jde o proléčivo, které se dále metabolizuje přes merkaptopurinové nukleotidy na 6-thioguanin nukleotid (6-TGN), vlastní nosič účinku AZA. Část metabolitů je během konverze inaktivována na 6-metylmerkaptopurin a kyselinu 6-thiomočovou. Míra metabolizace AZA je individuálně odlišná a množství vzniklého 6-TGN je variabilní. Bylo navrženo, aby se dostatečnost dávky AZA posuzovala podle dosažené hladiny 6-TGN v erytrocytech (1). Vyšetření koncentrace 6-TGN se běžně neprovádí a pro rutinní kontroly je proto nepoužitelné. Podávání AZA provází změny počtu leukocytů, trombocytů a především objemu erytrocytu (2). Je otázkou, do jaké míry lze znalost hladiny 6-TGN nahradit průběžným sledováním vybraných změn krevního obrazu. Na některé ukazatele mají vliv dalšími faktory, jako je vlastní aktivita zánětu nebo sideropenie, které mohou výsledné působení AZA modifikovat. Cílem práce bylo určit, zda lze dostatečnou výši dávky AZA, posoudit pouze na základě změn v krevním obraze.

Cíle práce

Zvýšení středního objemu erytrocytů (MCV) o 6–8 fl se považuje za ukazatel, který by mohl odpovídat dosažení terapeutické hladiny 6-TGN ($> 235 \text{ pmol}/8 \times 10^8 \text{ RBC}$) (2). Za indikátor dostatečné dávky AZA jsme proto považovali změnu $\text{MCV} \geq 6 \text{ fl}$.

Primárním cílem práce bylo určení dávky AZA a doby, potřebné pro zvětšení MCV o 6 fl a více.

Sekundárním cílem bylo zjištění, zda lze k posouzení dostatečnosti dávky použít změn počtu trombocytů, leukocytů, objemu trombocytů, zda má vliv sideropenie a aktivita střevního zánětu.

Soubor pacientů a metodika

Retrospektivní, multicentrické sledování. Do sledování byli zařazeni pacienti s Crohnovou chorobou, ulcerózní kolitidou, ve věku 18–60 let, sledování v gastroenterologické ambulanci Krajské nemocnice T. Bati ve Zlíně a na II. interní klinice 3. LF UK a FN Královské Vinohrady Praha. Vybrány byly osoby, u nichž jsme byli schopni dohledat ve zdravotnické databázi údaje o prvních 12 měsících léčby azathioprinem. Data byla zaznamenána anonymně a s písemným souhlasem pacientů.

Vylučující kritéria

Ze sběru dat jsme vyloučili osoby, u nichž byla léčba AZA v prvních 12 měsících přerušena, ukončena, případně u nich byla dávka AZA redukována. Dále byly vyloučeny osoby s anamnézou jakéhokoliv operačního výkonu, významného krvácení ve sledovaném intervalu, osoby léčené vitamínem B12, foláty, látkami ovlivňujícími počty leukocytů a trombocytů a ty, které dostaly transfuze. Dále byli vyloučeni gravidní, nemocní s jinými závažnými chorobami (jaterní, kardiální, renální) nebo abúzem alkoholu.

Sběr dat

Zaznamenali jsme věk, hmotnost, pohlaví, typ střevního zánětu, dávku AZA, hladinu CRP, aktivitu střevního zánětu, přítomnost sideropenie (podle hladiny železa, ferritinu, transferinu nebo vazebné kapacity

Tab. 1. Základní charakteristika souboru

Žena (n %)	57 (55,3)
Věk (roky)	41,6 ± 15,5
Hmotnost (kg)	73,49 ± 16,8
Crohnova choroba (n %)	76 (73,8)
Aktivní na počátku (n %)	58 (56,3)
Dávka AZA (mg/kg)	1,9 ± 0,4
CRP (mg/l)	13,3 ± 17,6

CRP – C reaktivní protein, AZA – azathioprin

Hodnoty jsou uvedeny jako průměr (směrodatná odchylka) nebo absolutní (relativní četnost)

transferinu), MCV, počet leukocytů, trombocytů a střední objem trombocytů (MPV), před zahájením léčby, dále ve 3., 6. a 12. měsíci podávání. Diferenciální krevní obraz nebyl u dostatečného počtu osob dispozici, proto jiné parametry (např. počet lymfocytů) sledovány nebyly. Za aktivní jsme považovali zánět s CDAI indexem nad 150 nebo Mayo skóre 3 a více, případně stav, kdy byla aktivita zánětu zjištěna endoskopicky nebo zobrazovacími metodami.

Statistická analýza

Kvantitativní proměnné byly analyzovány za pomoci párového T testu/Wilcoxonova testu nebo nepárového T testu/Mann Whitney testu, dle normality dat. K hodnocení vztahů mezi proměnnými bylo použito ROC analýzy, jednorozměrného a vícerozměrného lineárního regresního modelu. Za významné jsme považovali hodnoty $p \leq 0,05$.

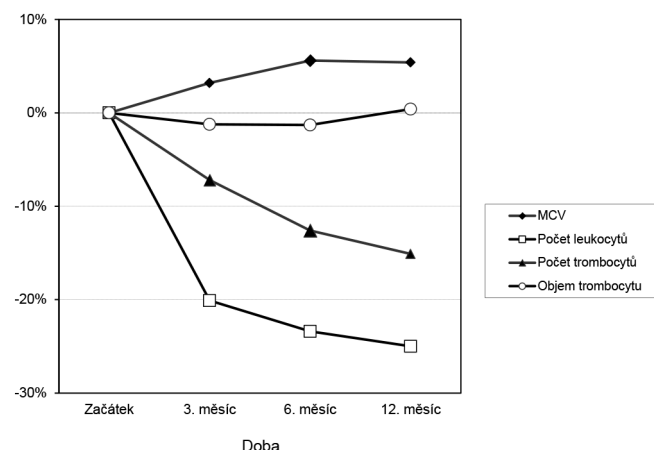
Výsledky

K dispozici byly údaje od 118 osob. Z analýzy byla pro nekompletnost nebo odlehle hodnoty vyřazena data 15 subjektů. Analyzováno bylo celkem 103 subjektů.

Základní demografické údaje jsou uvedeny v Tab. 1.

Průměrná dávka azathioprinu se od 3. měsíce sledování neměnila ($132,6 \pm 35,4 \text{ mg}$ a $137,1 \pm 34,4 \text{ mg}$ ve 12. měsíci). MCV se zvětšoval v prvních 6 měsících podávání AZA ($p < 0,001$) a dále se neměnil. Počet leukocytů klesl na stabilní hodnotu během prvních 3 měsíců ($p = 0,001$), počet trombocytů se snižoval po celých 12 měsících ($p < 0,001$). Střední objem trombocytů byl během sledování stacionární (Tab. 2 a Graf 1).

Graf 1. Změny krevního obrazu v průběhu léčby azathioprinem
Relativní změna



MCV – střední objem erytrocytu