

Tab. 2. Změny krevního obrazu v průběhu léčby azathioprinem

	0. měsíc	3. měsíc	6. měsíc	12. měsíc	p
MCV (fl)	86,7 ± 5,9	88,7 ± 11,1	91,8 ± 7,3	91,7 ± 7,3	< 0,001a
Leukocyty (x 10 ⁹ /l)	9,6 ± 7,6	6,7 ± 2,0	6,4 ± 2,2	6,3 ± 2,0	0,001b
Trombocyty (x 10 ⁹ /l)	300,1 ± 90,9	280,5 ± 82,6	265,2 ± 83,7	251,5 ± 73,4	< 0,001c
Objem trombocytu (fl)	9,5 ± 1,4	9,4 ± 1,4	9,4 ± 1,4	9,7 ± 1,5	NS

p ≤ 0,05 – významné

MCV – střední objem erytrocytu

a) rozdíl počátek vs. 6. měsíc

b) rozdíl počátek vs. 3. měsíc

c) rozdíl počátek vs. 12. měsíc

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

Primární cíl

Ke zvětšení MCV o 6 fl došlo v 6. měsíci u 37 osob (35,9 %). Dávka AZA potřebná k dosažení této změny MCV je větší než 2,0 mg/kg (95% CI; 1,2–2,3, *p* = 0,044, AUC 0,62). Doba do nárůstu MCV o 6 fl je 165 dní (95% CI; 154–181 dní, *p* = 0,002, AUC 0,64).

Sekundární cíl

Nepodařilo se nám nalézt hraniční hodnotu pro změnu počtu leukocytů (ve 3. měsíci) ani trombocytů (12. měsíc), která je spojená se zvýšením MCV nad 6 fl. MPV se během doby nezměnil, spojitosti proto nebyly analyzovány.

Při multifaktoriální analýze jsme nenalezli asociaci mezi změnou MCV, počtem trombocytů (ve 12. měsíci), leukocytů (3. měsíc) ani žádným ze sledovaných faktorů (věk, pohlaví, typ střevního zánětu, hladina CRP, aktivita střevního zánětu). Na velikost změny MCV neměla vliv ani sideropenie. Počet leukocytů a trombocytů nekoreloval s aktivitou zánětu, hladinou CRP nebo dávkou AZA.

Diskuze

Thioguaninové nukleotidy jsou vlastní účinnou látkou při léčbě AZA. Působí jako purinový antagonisté, kdy mají cytotoxické a imunosupresivní působení, které terapeuticky využíváme. AZA je asi z 80 % konvertován na 6 merkaptopurin (6-MP) (3). 6-MP se působením hypoxantin-guanin fosforibosyltransferázy mění na 6-TGN. Xantinoxidáza a thiopurin-metyltransferáza (TPMT) pak konvertují 6-MP a 6-TGN na neúčinné látky. Množství vznikajícího 6-TGN je individuálně velmi variabilní a závislé na aktivitě všech enzymů metabolické kaskády. Největší vliv na hladiny 6-TGN má katabolismus cestou TPMT. TPMT je enzymem s významným genovým polymorfismem. U asi 1/10 populace je jeho aktivita nízká, spojená s rizikem překročení toxických hladin 6-TGN i při běžném dávkování. U 80 % populace je aktivita enzymu normální. Zbývající desetina osob má aktivitu enzymu velmi vysokou (1) a koncentrace 6-TGN pak nedosáhnou terapeutických hodnot. Vyšetřením genotypu TPMT nelze spolehlivě predikovat hladinu 6-TGN. Fenotypizace s určením aktivity TPMT také není zásadně přínosná. Vlivem zevních faktorů (transfuze, léky) jsou výsledky tohoto vyšetření variabilní. Na hladiny 6-TGN také má vliv biologická dostupnost AZA, daná galenickou úpravou léčiva (4).

Koncentrace 6-TGN se stanovuje v erythrocytech, kde je hladina oproti plazmě stabilnější. Hladiny 6-TGN > 235 pmol/8 × 10⁸ erythrocytů byly u IBD navrženy jako ukazatel hranice účinnosti (5). Koncentrace

nad 450 pmol/8 × 10⁸ erythrocytů jsou spojeny s rizikem toxicity a nejsou žádoucí.

Antimetabolický účinek AZA/6-TGN se projevuje změnami v červeném i bílém krevním obraze. Klesá počet erythrocytů, mění se jejich distribuční křivka, stoupá obsah korpuskulárního hemoglobinu a objem erythrocytů. Snižuje se i počet trombocytů, leukocytů a lymfocytů. Byla proto snaha využít těchto změn, jako náhrady za stanovení 6-TGN. Přínos změn krevního obrazu jako indikátoru adekvátnosti dávky AZA je hodnocen různě. Názory oscilují od odmítavého postoje (6, 7), až po uznání jejich přínosu (8).

Z hodnocených parametrů byla zkoumána změna MCV (7–9). Makrocytóza (MCV > 101 fl) podle některých autorů prakticky vylučuje subterapeutické hladiny 6-TGN (9). Velikost MCV v průběhu času i z důvodů variability metodiky kolísá a je otázkou, jakou změnu máme považovat za významnou. V práci D'Halluina et al (8) žádoucí hladině 6-TGN nad 235 pmol/8 × 10⁸ erythrocytů odpovídalo zvětšení MCV o 6,5 fl a koncentraci 255 pmol/8 × 10⁸ erythrocytů změna o 8 fl (2). Hodnotu 6 fl jsme použili jako hranici v naší práci. Došlo k ní jen u 2/5 pacientů. Změna objemu byla v celé skupině nižší, než je oněch 6 fl. Nejspíše jde o následek nedostatečné dávky AZA (průměr 1,9 mg/kg). Z naší analýzy vyplývá, že množství AZA potřebné pro změnu větší než 6 fl, by mělo přesahovat 2 mg/kg.

AZA je lék s pomalým nástupem účinku (3–4 měsíce) (10). Námi zjištěná závislost mezi dobou potřebnou ke zvýšení objemu nad 6 fl s tímto faktem koreluje. Významné zvýšení MCV bylo patrné už ve 3. měsíci a ustálené hodnoty dosáhl MCV asi za 6 měsíců. Stejnou časovou závislost při porovnání hladin 6-TGN a změn MCV zaznamenal Decaux (2). Hodnocení doby nástupu klinického účinku AZA je při retrospektivním odhadu aktivity zánětu zavádějící, proto jsme jej neprováděli.

Z naší analýzy vyplývá, že s hodnocením efektu AZA lze vyčkat déle, než jsou doporučované 3–4 měsíce. Pokud při dávce 2 mg/kg nedojde do asi půl roku od zahájení léčby AZA k významnému zvětšení objemu erythrocytu, pak je vhodné, při trvající aktivitě zánětu, prověřit příčiny. Zkontrolovat adherenci pacienta k léčbě. Můžeme zvýšit dávku AZA dříve, než terapii, jako neefektivní, ukončíme.

Sideropenie je faktor vyvolávající mikrocytózu. V naší analýze její přítomnost neinterferovala se změnou MCV. Porovnat tento závěr s literaturou nelze pro nedostatek údajů. Hladiny vitamínu B12 a folátů jsme nehodnotili. Případný deficit vitamínu B12 by neměl být překážkou. Ke zvětšení MCV při léčbě AZA dochází i za nedostatku folátů a vitamínu B12 (11).

Leukocytóza a trombocytóza jsou jedny z průvodních známek zánětu, zvláště vysoce aktivního (12). Při léčbě AZA jejich množství