

Souhrn

Terapie Crohnovy nemoci (CN) u dětí se neliší významněji od léčby dospělých - i zde hrají dominantní úlohu systémové kortikosteroidy (SKS) společně s imunosupresivní léčbou. Cíle: 1) posouzení efektivity a hepatotoxicity 6-thioguaninu (6-TG) na animálním modelu experimentální kolitidy 2) stanovit čas do nástupu ustálených hladin 6-thioguaninových nukleotidů po zahájení léčby azathioprinem 3) zhodnocení aplikované dávky SKS včetně kalkulace kumulativní dávky v 8., 12. a 52.týdnu léčby ve vztahu k aktivitě CN 4) analýza SKS šetřícího efektu azathioprinu v 52. týdnu léčby.

Soubor a metoda: Ad 1) U 50 laboratorních myší (BALB/c F) byla indukována experimentální kolitida a zahájena léčba 6-TG, azathioprinem a placebem. Po 14 dnech byl pokus ukončen. Ad 2) vstupní kritéria byla dg. nespecifického střevního zánětu (NSZ) a zahájení léčby azathioprinem, stanovení hladin bylo provedeno metodou HPLC. Ad 3-4) Předmětem studie byli pacienti, kteří splňovali vstupní kritéria: věk 0-19 let, diagnóza CN, prospektivní hodnocení aktivity nemoci, sledování umožňovalo získat veškeré potřebné informace, které vyžadovala metodika studie. Diagnóza CN byla stanovena na základě kritérií České koordinační skupiny pro studium chronických onemocnění trávicího traktu u dětí a v letech 2005-2006 na základě tzv. Portských kritérií.

Výsledky: Ad 1) 6-TG je vysoce efektivní v akutní fázi experimentální kolitidy ($p < 0,01$), hepatotoxický efekt nebyl prokázán. Ad 2) Medián času do dosažení rovnovážné koncentrace byl 29,7 dní (8,4 – 156), 75. percentil času do dosažení rovnovážné koncentrace pak představoval 75,4 dne. Ad 3-4) Hodnoceno bylo 48 pacientů, při stanovení diagnózy byly mediány věku 15 let, PCDAI 27,5 bodů, délky sledování 42 měsíců. Léčba SKS byla v týdnu 0 zahájena u 35 pacientů (72,9%), prednisonem nebo methylprednisolonem bylo léčeno 32 (91,4%) pacientů s mediánem iniciální dávky prednison ekvivalentu 1 mg/kg (0,8 – 2). Budesonid byl použit u 3 (8,6 %) pacientů v dávce 9 mg/den. Ve 12.týdnu medián dávky prednison ekvivalentu klesl z 1,0 na 0,21 mg/kg/den. Medián kumulativní dávky prednisonu ve 12. týdnu léčby byl 46,6 mg/kg. Remise bylo dosaženo u 33 (86,8%), parciální terapeutické odpovědi u 4 (10,5%) pacientů. V 52. týdnu sledování bylo SKS léčeno 20 pacientů, přičemž 16 dětí patřilo do skupiny prednisonu a 4 děti do skupiny budesonidu. Minimální dávkou prednison ekvivalentu $\leq 0,09$ mg/kg/den bylo léčeno 11 (68,8%) pacientů prednisonové skupiny. Medián roční kumulativní dávky (u $n = 40$) byl 70,1 mg/kg/rok (15,0 – 159,6) prednison ekvivalentu, tj. 0,19 mg/kg/den. V remisi bylo 35 (87,5%) pacientů. Kortikodependentních bylo 6 (12,5% ze 48) pacientů. K relapsu v průběhu 1. roku u 7 (20%) pacientů léčených prednisonem nebo methylprednisolonem a u 3 (60%) pacientů léčených budesonidem. Operaci podstoupilo do 52. týdne 6 (12,5%) pacientů z celého souboru. Roční kumulativní dávka prednisonu skupiny časně léčené azathioprinem byla 66,3 mg/kg/rok. U skupiny dětí, která nebyla léčena azathioprinem časně dosáhla roční kumulativní dávka 102,8 mg/kg/rok ($p = 0,089$).

Závěr: 6-TG je vysoce efektivní v léčbě experimentální kolitidy, k průkazu jeho hepatotoxického efektu je nutné provést další studie. Kumulace nukleotidů 6-TG a dosažení rovnovážných hladin podléhá velké interindividuální variabilitě. Přibližně u čtvrtiny pacientů léčených azathioprinem je nutné očekávat prodlevu do plného nástupu účinku delší než 75 dnů. SKS jsou stále vysoce efektivním nástrojem pro dosažení remise a zvládnutí relapsu CN u dětí. Kumulativní dávka aplikovaných kortikosteroidů v prvním roce léčby nedosáhla hodnot, které dle literárních údajů negativním způsobem ovlivňujícím růstovou rychlost. Léčba azathioprinem je nedílnou vysoce efektivní součástí léčby nespecifických střevních zánětů u dětí a přispívá ke snížené expozici SKS.