Azathioprin

Azathioprin je prekurzorová sloučenina, která se v organizmu přemění na 6-merkaptopurin a dále se v játrech přeměňuje na řadu nukleotidů, které zajišťují efekt léku. Zvýšená intracelulární koncentrace těchto nukleotidů inhibuje metabolizmus purinů, což vede k inhibici buněčné proliferace a inhibici aktivity lymfocytů včetně plazmatických buněk a NK buněk.

Důležitým enzymem metabolizmu azathioprinu je **thiopurin metyltransferáza** (**TPMT**). Nedostatečná aktivita tohoto enzymu vede metabolizmus azathioprinu cestou tvorby 6-thioguaninových nukleotidů, které způsobují toxicitu preparátu i při malých dávkách.

Pacienti s normální aktivitou TPMT mohou dostávat dávky azathioprinu až 2-3 miligramy na kilogram denně, heterozygoti se sníženou aktivitou enzymu asi 50% dávky a homozygoti bez aktivity enzymu by neměli být azathioprinem léčeni vůbec.

Celková bezpečnost azathioprinu při dlouhodobém užívání vykoupená delší dobou nástupu účinku z něj činí výbornou metodou k udržení remise idiopatických střevních zánětů.

Vedlejší účinky jsou hematotoxické a hepatotoxické, kromě toho jsou popisovány reakce hypersenzitivity až alergie včetně vyrážek, bolestí hlavy a horeček. Hematologické poruchy vznikají zejména u pacientů s nižší aktivitou TPMT (ovšem nejen u nich!) a zahrnují různé formy izolované suprese tvorby jednotlivých krevních řad až pancytopenii. Při užívání azathioprinu je zvažován lehce častější výskyt hematologických malignit jako jsou lymfomy.

Z důvodu existence vedlejších účinků je vhodné zahájit podávání dávkou 1 miligram na kilogram denně za kontroly KO+Diff a jaterních testů á 2 týdny s postupným zvyšováním dávky a po dosažení cílových dávek následně kontrolovat krevní obraz á 3 měsíce a jaterní testy cca 2-3x ročně.

Azathioprin u ulcerózní kolitidy

Azathioprin je základem léčby kortikodependentních a relabujících forem ulcerózní kolitidy, je ovšem nutno počítat s delší dobou nástupu účinku.

Azathioprin u Crohnovy nemoci

Azathioprin je v tomto případě indikován k navození remise a uzavření píštělí a je vhodným lékem k zahájení časné terapie u středně těžkých a těžkých forem Crohnovy nemoci.