

Info 3/2021

## Hyperadrenokorticismus u psa - možnosti terapie, monitoring a kontrola terapie



U hyperadrenokorticismu máme principiálně následující možnosti léčby: hypofyzektomie a následné ozařování u *morbus cushing* - nádoru hypofýzy se sekrecí ACTH. U Cushinga, tzn. hyperadrenokorticismu adrenálního původu je možností volby adrenalectomie. U obou onemocnění je možná i medikamentózní terapie Vetorylem. Terapie tímto lékem není kurativní, ale v mnoha případech umožňuje dostačující kontrolu symptomů, zlepšení kvality života a jeho prodloužení.

### Způsob účinku Vetorylu a jeho farmakokinetika a farmakodynamika

Účinnou látkou Vetorylu je Trilostan - antikortikosteroid. Trilostan selektivně a reverzibilně inhibuje enzymatický systém 3- $\beta$ -hydroxysteroid-dehydrogenázy a snižuje

tak v závislosti na velikosti dávky syntézu kortizolu, kortikosteronu a aldosteronu v kůře nadledvinky.

Po podání Trilostanu dochází za půl až dvě a půl hodiny k dosažení maximální hladiny účinné látky v séru. Vylučování probíhá rychle skrze moč a metabolity Trilostanu jsou po konjugaci vylučovány žlučí. Po 6ti až 12ti hodinách je dosaženo bazálních hladin. Substance je rozpustná v tucích a proto se doporučuje podávat společně se stravou.

Účinná látka je schválena k léčbě hypofyzárně a adrenálně podmíněného hyperadrenokorticismu u psů.

## Zahájení terapie Vetorylem

Terapii je možné zahájit pouze na základě diagnózy hyperadrenokorticismu a vyloučení dalších příčin příznaků onemocnění. Vetoryl není vhodným lékem u psů s primárním onemocněním jater nebo ledvinnou insuficiencí. První „kontrolu“ pomocí ACTH stimulačního testu doporučujeme provést ještě před započatím léčby Vetorylem.

Začínáme s iniciální dávkou asi 2 mg/kg, tablety se podávají ideálně ráno společně se stravou. Pokud je dávka nedostatečná, tzn. kontrola symptomů není dostatečná, lze dávku zvýšit až o 50 % a rozdělit jí do dvou denních dávek (ráno a večer).

Cílem terapie je dlouhodobé zvládnutí obtíží a zvýšení kvality a délky života. Terapeutický plán a jeho monitoring slouží k nalezení správné dávky léku a také k minimalizaci rizika předávkování obzvláště v počátečních léčbě.

## Monitoring

Většina psů odpovídá na terapii rychle a obtíže se výrazně zlepšují v průběhu 10ti dnů. Snižuje se množství přijatého krmiva a vody, zlepšuje se dýchavičnost a neklid. Během jednoho měsíce se většinou normalizuje příjem tekutin a pes vykazuje normální chování. Zmenšení objemu břicha trvá 3-6 měsíců, zvyšuje se objem svalů a je viditelný růst srsti.

V průběhu terapie se mohou objevit další onemocnění a je také možné, že již probíhající onemocnění jako například artritida nebo alergická onemocnění se klinicky projeví až v průběhu léčby. Psi s hyperadrenokorticismem mají zvýšené

riziko vzniku pankreatitidy a to i přes léčbu Vetorylem.

## Možnosti monitoringu

Monitoring terapie spočívá v pozorování změn majitelem, klinickým vyšetřením, laboratorními nálezy a hodnocením aktuální adrenální funkce. Standardní laboratorní kontrola zahrnuje krevní obraz, ukazatele jater, ledvin a elektrolyty. Pro zhodnocení adrenální funkce může být použito několik testů:

### 1. ACTH stimulační test

Jelikož Trilostan funguje jako inhibitor syntézy, vysoké dávky ACTH aktivují maximum reziduální adrenální kapacity, což měříme jako poststimulační hodnotu. Po dlouhou dobu byl test standardním přístupem k monitoringu terapie. Je však časově náročný a ovlivněn dostupností syntetického ACTH. Provedení ACTH stimulačního testu je doporučeno pro všechny pacienty před zahájením terapie Vetorylem a jako první test kontroly terapie za 10-14 dní od jejího zahájení. Stejně tak je doporučen na každé kontrole u stresovaných pacientů nebo u pacientů s konkurenčním onemocněním, nebo pokud je předpokládáno předávkování Vetorylem.

**Provedení:** po odběru krve na bazální kortizol je aplikováno 5 mg/kg (ekvivalent 0,02 ml/kg) ACTH i.v. nebo i.m. Za 60-90 minut po aplikaci se odebírá druhý vzorek. V obou vzorcích se stanovuje kortizol.

**Hodnocení:** cílem je bazální kortizol > 18 ng/ml a post-stimulační < 73 ng/ml. Pokud je bazální hodnota pod 18 ng/ml, předpokládá se předávkování Vetorylem.

## 2. Bazální kortizol

Stanovení bazálního kortizolu, společně s kontrolou dalších příznaků a laboratorních nálezů může být postačující pro hlídání dávky terapie Vetorylu u jinak zdravých psů.

**Provedení:** V čase nejvyšší účinnosti kortizolu, tj. mezi 2. a 5. hodinou po podání, se odebere vzorek krve na stanovení kortizolu.

**Hodnocení:** bazální kortizol nižší než 18 ng/ml indikuje předávkování Vetorylem a je doporučeno provést ACTH stimulační test. Hodnota nad 18 ng/ml je dobrá, pokud došlo ke zlepšení klinických příznaků. Pokud po měsíci terapie nedošlo ke zlepšení klinických příznaků a bazální hodnota kortizolu je vysoká, musí být zváženy jiné onemocnění a následně opatrně navýšit dávku Vetorylu.

## 3. Monitoring pomocí pre-pill a dvou pre-pill hodnot kortizolu

Pro pre-pill hodnotu je stanoven bazální kortizol před podáním medikace. Komparační studie prokázaly dobrou korelaci mezi pre-pill hodnotou a hodnotami v ACTH stimulačním testu. Pro redukci vlivu stresu na hladinu kortizolu může být druhá pre-pill hodnota stanovena přibližně hodinu po první. Tato metoda není vhodná pro nervózní, agresivní nebo jinak nemocné psy.

**Provedení:** V den testu pes nedostane Vetoryl. Krev je odebrána v době, kdy je obvykle podáno léčivo (+/- 1 hodina) a další vzorek je odebrán zhruba o hodinu později. Po odběru krve dostane pes Vetoryl. První odběr by měl být proveden bez prodlevy ihned po příjezdu na veterinární pracoviště, před jakýmkoliv jiným úkonem.

**Hodnocení:** optimální hodnoty jsou mezi 14 a 50 ng/ml

## 4. Monitoring pomocí pre-pill a post-pill

Tento test je možné použít jako alternativu k ACTH stimulačnímu testu. Změny dávky by neměly být provedeny příliš brzy po nasazení terapie. Proto není doporučeno provádět tento test dříve než 28 dní od zahájení terapie. Test není vhodný pro klinicky nemocné a nervózní psy.

**Provedení:** První vzorek krve je odebrán stejně jako pro hodnocení pre-pill kortizolu. Ihned poté je podán psovi Vetoryl s obvyklým jídlem. Druhý vzorek je odebrán 3 hodiny po podání léku. V obou vzorcích je změřen kortizol.

**Hodnocení:** Optimální hodnoty jsou 14-50 ng/ml pro bazální kortizol a 14-23 ng/ml u post-pill vzorku.

### Tipy pro úspěšnou terapii

Důležitou součástí úspěšné terapie je kooperace majitele zvířete. Pes musí být pravidelně vyšetřován, pro rozpoznání konkurenčních onemocnění v raných stadiích a jejich terapie. Terapie má být zahájena na nízké dávce a postupně navyšována. Velká plemena obvykle potřebují nižší dávky. Někdy nemůže být dávka opětovně snížena a musí dojít k přerušení terapie a k opětovném znovu nasazení. Pre-pill kortizol je pohodlnou metodou pro rutinní hodnocení efektu terapie, nemůže však vždy nahradit ACTH stimulační test. Pro nervózní a agresivní psy, psy s příznaky jiného onemocnění nebo psy, u kterých se předpokládá předávkování Vetorylem, zůstává metodou volby ACTH stimulační test. Změny dávek musí vždy korelovat s klinickými nálezy. Uvedená

referenční rozmezí neindikují optimální hodnotu kortizolu u každého jedince.

**Pro snazší konverzi jednotek:**

$$1 \text{ mg/dl} = 1000 \text{ ng}/100 \text{ ml} = 10 \text{ ng/ml}$$

$$1 \text{ ng/ml} = 0.001 \text{ mg}/0.01 \text{ dl} = 0.1 \text{ mg/dl}$$

$$\text{Kortizol v mg/dl} * 27,59 = \text{kortizol v nmol/l}$$

$$\text{Kortizol v nmol/l} * 0,036 = \text{kortizol v mg/dl}$$