

ZDOKONALENÝ PROTOKOL MONITOROVÁNÍ LÉČBY CUSHINGOVA SYNDROMU VETORYLEM = KONTROLA HLADINY KORTIZOLU PŘED PODÁNÍM VETORYLU



Zajistit stabilitu hyperadrenokorticismu při zachování dostatečné bezpečnosti je obtížné. Sledování stavu pacienta by mělo být založeno na komplexnějším přístupu, který klade větší důraz na sledování v domácím prostředí ze strany majitele a nespolehá se výlučně na laboratorní měření.

Z materiálů společnosti Dechra přeložil MVDr. Radek Kašpar.

V rámci programu ALIVE (Agreeing Language In Veterinary Endocrinology; jedná se o společný projekt asociací European Society of Veterinary Endocrinology a Society of Comparative Endocrinology) zformuloval panel odborníků stanovisko týkající se sledování stavu psů léčených Vetorylem.*

Stanovisko ALIVE uvádí, že **hladina kortizolu před podáním Vetorylu je účinnějším nástrojem sledování psů léčených Vetorylem než tradiční ACTH stimulační test.**

Bez ohledu na zvolenou metodu sledování stavu psů výbor ALIVE důrazně klinickým veterinářům doporučuje, aby při rozhodování o změně dávky Vetorylu věnovali **zvýšenou pozornost klinickému obrazu** léčených pacientů.

Nejdůležitějším faktorem, který je třeba zvážit při přezkoumání stavu psa dostávajícího Vetoryl, je pečlivé posouzení pohledu majitele na reakce jeho psa v domácím prostředí. Tuto zásadní část hodnocení veterinární personál často na časově vytížených klinikách podceňuje, jedná se však o klíčovou podmínku důsledného dodržování léčebného režimu, bezpečnosti léčby a optimální reakce na léčbu.

Majitelé, kteří v kterékoliv fázi léčby uvádí, že jejich pes se necítí dobře, by si měli promluvit s veterinářem s cílem vyhodnotit riziko iatrogenního hypoadrenokorticismu (pomocí testů hladiny kortizolu a výsledků analýzy hematologických a biochemických parametrů a elektrolytů).

**Toto stanovisko posoudilo 124 členů obou uvedených odborných společností; 88,1 % z nich toto stanovisko podpořilo, 11,9 % jej nepodpořilo.*

Shrnutí studie autorů Macfarlane a kol. (2016) s názvem Pre-trilostane and three-hour post-trilostane cortisol to monitor trilostane therapy in dogs (Hladina kortizolu před podáním trilostanu a tři hodiny po podání trilostanu při sledování léčby trilostanem u psů). Vet Rec 179: 597-605 (1)

V rámci studie provedené s 93 psy s hyperadrenokorticismem, kteří byli ve stabilizovaném stavu, byly analyzovány koncentrace kortizolu



před podáním Vetorylu, 3 hodiny po podání Vetorylu a po stimulaci hormonem ACTH. Zjištěné hodnoty byly porovnány s výsledky kategorie klinické kontroly, které byly založeny na údajích z dotazníku pro majitele psů.

Výsledky ukázaly, že hladiny kortizolu před podáním Vetorylu a 3 hodiny po podání Vetorylu predikovaly hodnoty klinické kontroly lépe (i když ne úplně dokonale) než hladina kortizolu po stimulaci ACTH. Při porovnání výsledků se ukázalo, že citlivost i specifita hladiny kortizolu před podáním Vetorylu byla vyšší, než citlivost a specifita hladiny kortizolu 3 hodiny po podání Vetorylu i po stimulaci ACTH.

V rámci studie byla u 8 psů zjištěna hladina kortizolu po stimulaci ACTH ≤ 40 nmol/l, i když všichni psi byli v dobrém stavu a v domácím prostředí nejevili klinické příznaky hypoadrenokorticismu.

Při sledování těchto osmi psů nebyly zjištěny příznaky hypoadrenokorticismu, i když u poloviny z nich nedošlo ke změně dávky. U druhé poloviny z nich byla dávka Vetorylu snížena kvůli obavám praktického veterináře z možnosti vzniku hypoadrenokorticismu, i když před snížením dávky ani po snížení dávky nebyly pozorovány žádné příznaky.

Tato zjištění jsou v souladu s jinou nedávno provedenou studií (2), jež prokázala, že existuje malá podskupina psů, kteří jsou klinicky v pořádku, mají však nízkou hladinu kortizolu po stimulaci ACTH (test byl zahájen 3-6 hodin po podání Vetorylu). Tato studie prokázala, že po

opakování ACTH stimulačního testu 9-12 hodin po podání Vetorylu bylo možné pokračovat v léčbě bez změny dávky, jestliže kortizol po této druhé stimulaci ACTH přesahoval 55 nmol/l. V období sledování (> 88 dnů) nebyly u žádného psa zjištěny příznaky poukazující na hypoadrenokorticismus. Vzhledem ke známému faktu, že hladina kortizolu 12 hodin po podání Vetorylu se významně neliší od hladiny kortizolu 24 hodin po podání Vetorylu (3), lze říci, že tato studie odpovídá hypotéze autorů Macfarlane a kol. (2016) – (1). Pokud je kortizol před podáním přinejmenším na úrovni 40 nmol/l a pacient je v pořádku, potom nemusí být nutné snižovat dávku (dokonce i když to kontraindikuje kortizol po stimulaci ACTH).

V rámci studie bylo zaznamenáno šest případů, kdy byla hladina kortizolu před podáním Vetorylu nízká (≤ 40 nmol/l). Ve všech šesti případech byli psi podle odpovědí jejich majitelů v dotazníku klinicky zdraví. U čtyř z těchto psů byla nízká pouze hladina kortizolu před podáním Vetorylu, tj. po stimulaci ACTH později téhož dne byla již ≥ 40 nmol/l. U jednoho z těchto psů nebyla dávka změněna a pes o tři měsíce později vykazoval příznaky, které mohly poukazovat na hypoadrenokorticismus (zvracení, průjem a nízký poměr Na:K). U jiného psa byl dávka snížena i přesto, že jeho majitel uváděl, že stav psa je dobrý.

Po snížení dávky majitel uvedl, že pes začal daleko lépe reagovat a působil cílejší dojmem. I když se nejedná o konečnou diagnózu, v obou případech byla zřejmě nízká hladina kortizolu před podáním Vetorylu citlivějším ukazatelem nadměrné suprese než hladina kortizolu po stimulaci hormonem ACTH.

Hladina kortizolu 3 hodiny po podání Vetorylu byla nízká u velkého počtu psů zařazených do studie (31/110), což odpovídá nálezům jiných nedávno provedených studií (4,5). To znamená, že kortizol 3 hodiny po podání Vetorylu má velmi nízkou specifitu při identifikaci psů ohrožených nadměrnou supresí.

ZÁVĚREČNÉ SHRNTÍ

Zajistit stabilitu hyperadrenokorticismu při zachování dostatečné bezpečnosti je obtížné. Sledování stavu pacienta by mělo být založeno na **komplexnějším přístupu**, který klade větší důraz na **sledování v domácím prostředí** ze strany majitele a nespolehá se výlučně na laboratorní měření.

I když se zdá, že spoléhat pouze na pozorování majitele, může být užitečné, potřebujeme také objektivní nástroj hodnocení, který zajistí bezpečnost léčby pro psy, jejichž majitelé nejsou schopni adekvátně pozorovat stav svých zvířat, nebo pro psy, u nichž se rozvíjí subklinický hypoadrenokorticismus, který by mohl přerůst v klinické onemocnění ohrožující život. Pořízení kvalitní anamnézy navíc zabere hodně času, což je luxus, který si veterináři nemohou vždy dovolit.

Hladina kortizolu po stimulaci ACTH je tradičně vnímána jako primární laboratorní nástroj pro úpravu dávky léku a detekce psů ohrožených iatrogenním hypoadrenokorticismem. Nyní máme k dispozici konzistentní důkazy, že korelace mezi kortizolem po stimulaci ACTH a kontrolou klinického stavu je slabá. Existují také důkazy, že je možné pokračovat v léčbě pomocí Vetorylu u podskupiny psů, kteří jsou klinicky zdraví, mají však nízký kortizol po stimulaci ACTH, což bylo dříve považováno za symptom subklinického hypoadrenokorticismu a známka rizika vzniku zjevných klinických příznaků.

Hladina kortizolu před podáním Vetorylu je slibným (i když ne dokonalým) novým nástrojem, který prokazatelně lépe koreluje s kontrolou klinického stavu, jak jej popisuje majitel.

Navíc existují případy, kdy tento výsledek může detekovat iatrogenní hypoadrenokorticismus lépe než hladina kortizolu po stimulaci ACTH. Tento test se snadněji provádí, je levnější a nemá vedlejší účinky – pro časově vytížené veterináře je tudíž praktičtější řešením.

Auťoři dalších studií o využití hladiny kortizolu před podáním Vetorylu (možná také s haptoglobinem) průběžně vyvíjejí optimální monitorovací nástroje pro veterináře i pro majitele psů léčených přípravkem Vetoryl.

ODKAZY

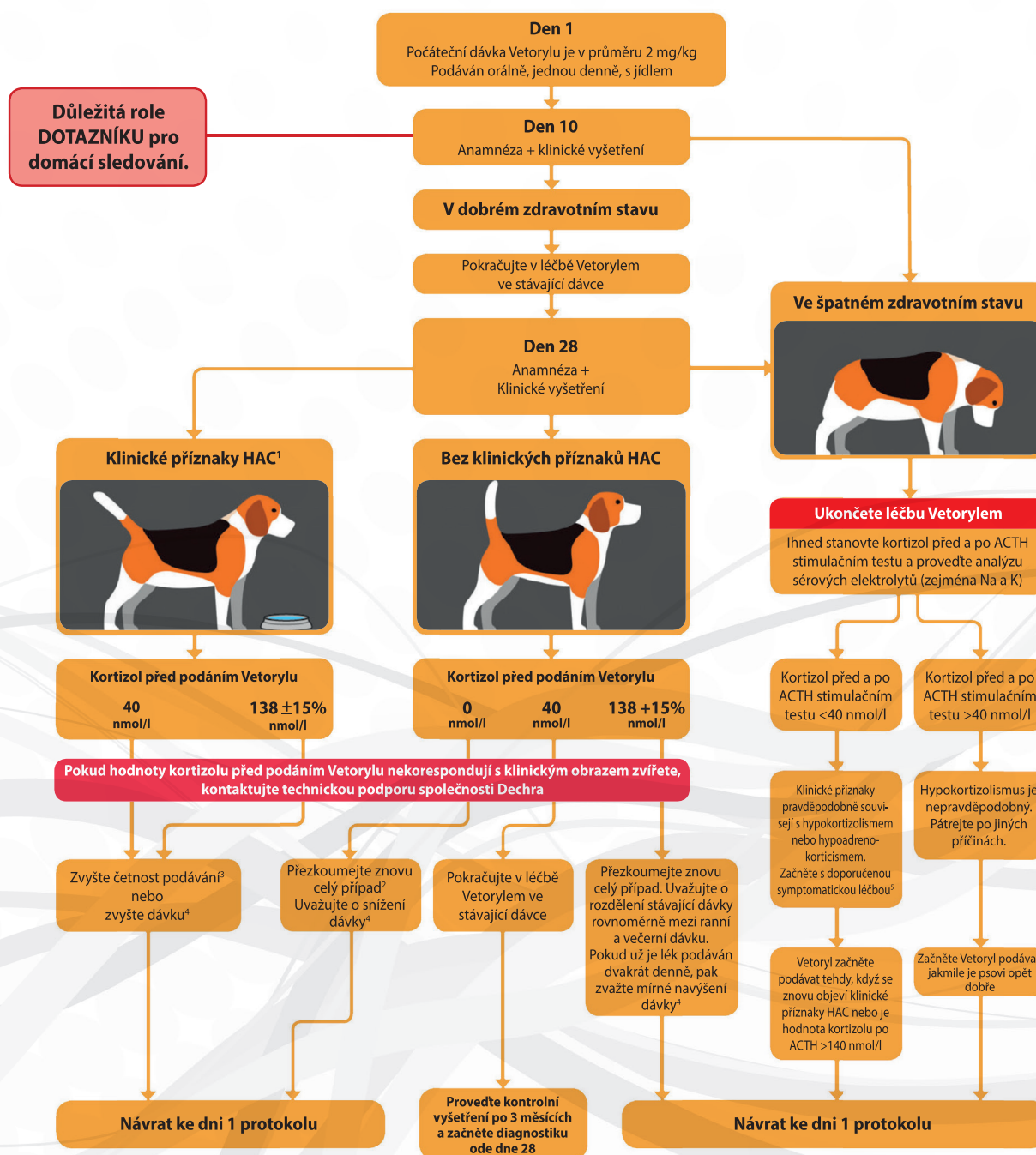
1. MACFARLANE L., PARKIN T. AND RAMSEY I.K. (2016) Pre-trilostane and 3-hour post-trilostane cortisol to monitor trilostane therapy in dogs. *Veterinary Record* 179: 597-605
2. MIDENCE J. N., DROBATZ K. J. & HESS, R. S. (2015) Cortisol Concentrations in Well-Regulated Dogs with Hyperadrenocorticism Treated with Vetoryl. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 29: 1529-1533
3. GRIEBSCH C., LEHNER, C., WILLIAMS G. J., FAILING K. & NEIGER R. (2014) Effect of Vetoryl on hormone and
4. serum electrolyte concentrations in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 28: 160-165
5. BURKHARDT W. A., BORETTI F. S., REUSCH C. E. & SIEBER-RUCKSTUHL N. S. (2013) Evaluation of baseline
6. cortisol, endogenous ACTH, and cortisol/ACTH ratio to monitor trilostane treatment in dogs with pituitary-dependent hypercortisolism. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 27: 919-923
7. COOK A. K. & BOND K. G. (2010) Evaluation of the use of baseline cortisol concentration as a monitoring tool for dogs receiving trilostane as a treatment for hyperadrenocorticism. *Journal of the American Medical Association* 237: 801-805

Poznámka redakce: na dalších stranách jsou otištěny dva podpůrné materiály společnosti Dechra - Nový protokol monitorování psů léčených Vetorylem & Dotazník pro majitele psů léčených Vetorylem. Oba tyto dokumenty lze zaslat na Vaši emailovou adresu. V případě zájmu pište, prosím, na email: mudrakova@cymedica.cz.



NOVÝ PROTOKOL MONITORINGU LÉČBY VETORYLEM - 2018

Hladina kortizolu před podáním Vetorylu: zdokonalený protokol monitorování



¹ Polyurie / polydipsie, polyfagie, dušnost a letargie by měly odeznít nebo se zmírnit za 1 měsíc. Zmírnění/odeznění alopecie a kapkovitého tvaru břicha může trvat 3-6 měsíců.

² Znovu přezkoumejte anamnézu a uvažujte o ACTH stimulačním testu před podáním Vetorylu. Další informace získáte od technické podpory společnosti Dechra.

³ Pokud nejsou v době mezi jednotlivými denními dávkami příznaky dostatečně utlumeny, zvažte zvýšení celkové denní dávky až o 50 % a její rozdělení rovnoměrně mezi ranní a večerní podání.

⁴ Použijte kombinaci kapslí různé gramáže pro zvýšení nebo snížení dávky podávané jednou nebo dvakrát denně

⁵ Dexametazon pro léčbu hypokortizolemie, IV 0,9% NaCl k léčbě dehydratace a hyperkaliémie; alternativně hydrokortizon CRI a IV 0,9% NaCl

* Tyto hodnoty vycházejí z měření na analyzátoru Siemens IMMULITE 1000/2000: ostatní analyzátory mohou mít různé prahové hodnoty referenčních rozmezí. Veterinární lékaři by měli v případě pochybností konzultovat své výsledky měření s příslušnou laboratoří.

Vetoryl: Vetoryl obsahuje Trilostane

Pre Trilostane Kortizol - 2018

Připravili: Ian Ramsey BVSc, PhD, DSAM, Dipl. ECVIM-CA, FHEA, MRCVS, Federico Fracassi DVM, PhD, Dipl. ECVIM-CA, Nadja Sieber-Ruckstuhl PhD, Dr. med. vet, Dipl. ACVIM, Dipl. ECVIM-CA

CUSHINGŮV SYNDROM: DOTAZNÍK PRO MAJITELE PSŮ LÉČENÝCH VETORYLEM

Díky odpovědím z tohoto dotazníku bude moci veterinář vyhodnotit, jak se vyvíjí stav Vašeho psa a jestli mu přípravek Vetoryl® pomáhá jak po zdravotní stránce, tak po stránce kvality života.

Informace o Vás a Vašem psovi.

Dnešní datum / /

Vaše jméno a příjmení _____

Jméno psa _____

Pohlaví psa

Samec

Samice

Je pes kastrován?

Ano

Ne

Věk psa

roky

měsíce

Plemeno psa

Kdy Váš pes dostal poslední tabletu Vetorylu? _____ (přesný čas a datum)

Kolikrát denně psovi Vetoryl dáváte? _____

Jakou sílu mají tablety Vetorylu, které dáváte svému psovi? _____ mg

Kolikrát za posledních 28 dnů jste zapomněli dát psovi tabletu Vetoryl? (Zaškrtněte prosím odpovídající políčko)

- Ani jednou
- Jednou měsíčně
- Více než jednou měsíčně, ale méně než jednou týdně
- Jednou týdně
- Častěji než jednou týdně

Dostává Váš pes v současné době nějaké další léky? Pokud ano, uveďte prosím podrobnosti.

Cushingův syndrom: Dotazník týkající se kvality života

Informace o posledních 4 týdnech

1) Příjem tekutin. Pes podle vašeho názoru pil:

- Méně, než je u něj běžné
- Normálně
- Více, než je u něj běžné (např. 1-2x více)
- O hodně více, než je u něj běžné

2) Močení. Objem nebo četnost močení je podle Vašeho názoru:

- Nižší, než je u něj běžné
- Normální
- Vyšší, než je u něj běžné (např. 1-2x více)
- O hodně vyšší, než je u něj běžné

3) Appetit. Jak byste popsali apetit Vašeho psa?

- Velmi nízký (tj. vůbec nežere, anebo přijímá jen minimální množství krmiva)
- Nízký (tj. přijímá trochu krmiva, ale musíme jej nutit)
- Normální
- Zvýšený (např. spořádá rychle všechno krmivo a žebra o další)
- Mimořádně zvýšený (např. neustále má „vlčí hlad“)

4) Zvracení a průjem. Jak často pes trpí zvracením a průjmem?

- Nikdy netrpí zvracením nebo průjmem
- Jednou zvracel nebo měl průjem
- Zvracel nebo měl průjem více než jednou, ne však každý den
- Zvracel nebo měl průjem každý den



5) Fyzická aktivita. Jak je Váš pes aktivní?

- Skoro pořád leží na jednom místě
- Chodí na procházky a občas si i hraje
- Velmi aktivní, rád běhá na volno, ale unaví se
- Je k neutahání!

6) Kůže a srst. Jak byste popsali stav kůže a srsti Vašeho psa?

- Velmi špatný (např. řídká srst, lysiny, velmi matná)
- Špatný (např. prořídla srst, matné chlupy)
- Vcelku dobrý (např. bez lysin, mírně matná srst)
- Velmi dobrý (např. hustá srst, zářivá, bez lupů)

7) Další potíže. Má Váš pes některé z následujících potíží?

- Častěji než jednou týdně se třese, má svalový tik apod.
- Přetrvávající těžké dýchání, a to i v klidu
- Bolesti (kterékoliv části těla)
- Těžko se pohybuje
- Mentální deprese (otupělý / neustále ospalý)

8) Obecně. Jaká je podle vás kvalita života Vašeho psa?

- Většinu času se cítí mizerně
- Má více špatných dnů než těch dobrých
- Většinou je spokojený, občas má horší dny
- Většinu času se cítí spokojený

9) Celkové hodnocení. Do jaké míry podle vás aktuální léčba Cushingova syndromu Vašemu psu pomáhá?

- Pes má více klinických příznaků než před léčbou
- Mezi stavem před léčbou a současným stavem není rozdíl
- Od počátku léčby jsme zaznamenali určité zlepšení
- Pes už je téměř v takové formě jako před začátkem onemocnění
- Kdybych to nevěděl(a), vůbec bych nepoznal(a), že trpí nějakou chorobou

**VYSVĚTLIVKY K OTÁZKÁM****1. Příjem tekutin a močení**

Tyto otázky se zaměřují na to, kolik vody v porovnání s běžným stavem pes vypil a kolik vymočil za poslední čtyři týdny. Možnost „normálně“ znamená, že pes pije/močí stejně jako v době, kdy mu ještě nebyl diagnostikován Cushingův syndrom, a také v době, a to je obzvláště důležité, kdy ještě neměl žádné příznaky onemocnění. Pokuste se vzpomenout na dobu, kdy Váš pes dosáhl dospělosti, a srovnajte, kolik vypil/vymočil tehdy a jak pije/močí dnes. Může pomoci, když si dvakrát nebo třikrát zapíšete, kolik přesně pes vypil/vymočil za 24 hodin.

2. Appetit

Tato otázka se zaměřuje na to, jakou měl pes za poslední 4 týdny chuť k příjmu krmiva. Možnost „normálně“ znamená, že pes má stejný apetit, jako v době, kdy mu ještě nebyl diagnostikován Cushingův syndrom, a také v době, a to je obzvláště důležité, kdy ještě neměl žádné příznaky onemocnění. Důležité je uvědomit si, že tato otázka hodnotí chuť k jídlu, a ne objem krmiva, které pes zkonsumuje. Pokuste se vzpomenout na dobu, kdy Váš pes dosáhl dospělosti, a srovnajte, jakou měl chuť k jídlu tehdy a jaký má apetit dnes. Je možné, že psovi dáváte stejné množství krmiva jako dříve, změnila se však například rychlost, jakou krmivo zkonsumuje, anebo například častěji žebra o krmivo či pamlsky.

3. Zvracení a průjem

Tato otázka se zaměřuje na to, jak často Váš pes za poslední čtyři týdny

zvracel nebo měl průjem. Průjem definujeme jako změnu konzistence stolice (měkčí než normální nebo tekutá).

4. Fyzická aktivita

Tato otázka se zaměřuje na schopnost psa podstupovat fyzickou zátěž za poslední čtyři týdny v porovnání s běžným stavem. Možnost „normální“ znamená, že pes snáší zátěž stejně dlouho a se stejnou vitalitou jako v době před stanovením diagnózy a také v době, a to je obzvláště důležité, kdy ještě neměl žádné příznaky Cushingova syndromu.

5. Kůže a srst

Tato otázka hodnotí vzhled a stav (případně hustotu) srsti a kůže za poslední čtyři týdny v porovnání s běžným stavem. Stavem máme na mysli, zda je srst matná, normální nebo lesklá a zda je suchá, normální nebo mastná. Možnost „normální“ znamená, že vzhled a stav kůže a srsti psa je stejný jako před stanovením diagnózy, a také v době, a to je obzvláště důležité, kdy ještě neměl žádné příznaky Cushingova syndromu. Vzpomenout si, jak vypadala srst a kůže vašeho psa před lety, může být obtížné. Pomoci Vám mohou fotografie pořízené v době, kdy byl pes zdravý a v nejlepším věku.

6. Další potíže

Přečtěte si prosím všechny možnosti a zaškrtněte ty, které pro Vašeho psa v posledních čtyřech týdnech přichází v úvahu. Pokud pes v domácím prostředí uvedené příznaky nevykazoval, zaškrtněte prosím možnost „ani jedna z uvedených možností“.