



Tři kroky pro úspěšné řešení hyperadrenokorticismu

KROK
1

Diagnostika

KROK
2

Léčba

KROK
3

Monitoring



Co je psí hyperadrenokorticismus?

Psí hyperadrenokorticismus (HAC), nebo Cushingův syndrom, je jednou z častých endokrinopatií diagnostikovaných u psů.

Hyperadrenokorticismus může být iatrogenní nebo přirozeně se vyskytující (spontánní).

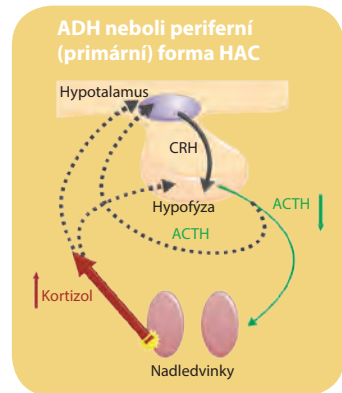
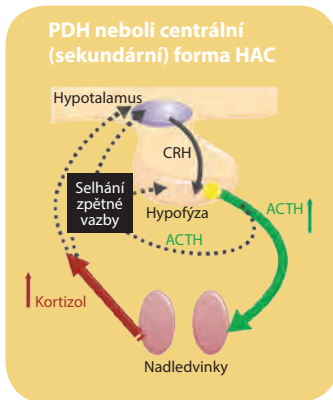
- Iatrogenní případy jsou následkem chronického podávání exogenních glukokortikoidů
- U „spontánních“ případů se jedná o nadměrnou produkci glukokortikoidů v nadledvinách

Dlouhodobé vystavení organismu vysokým koncentracím glukokortikoidů (zejména kortizolu) v plazmě, působí celý komplex klinických a laboratorních změn.

Typy hyperadrenokorticismu

Většina spontánní případů hyperadrenokorticismu (80-85%) je způsobená hypersekrecí ACTH při nádoru hypofýzy, tzv. **PDH neboli centrální (sekundární) forma HAC**. Tato zvýšená sekrece ACTH vede k bilaterální hyperplazii nadledvin a zvýšené sekreci glukokortikoidů.

Zbytek spontánních případů (15-20%) je pak následkem glukokortikoidy produkujícího adenomu nebo karcinomu nadledvin/y, tzv. **ADH neboli periferní (primární) forma HAC**. Dochází přímo k hypersekreci kortizolu, která pak vede k potlačení tvorby ACTH a tím dochází k následné atrofii adrenokortikální tkáně, která není postižena nádorem.



© Dr. S. Galac

Jedenáctiletý jezevčík s typickými příznaky hyperadrenokorticismu.



© Dr. S. Galac

Desetiletý boxer s typickými příznaky hyperadrenokorticismu.

KROK

1

Diagnostika

Klinické příznaky

Příznaky hyperadrenokorticismu (HAC) jsou velmi nespecifické a pro diagnostiku onemocnění nejsou dostačující.

Tabulka 1. Klinické projevy HAC psů. Kategorizace a frekvence při první návštěvě pacienta v ordinaci.

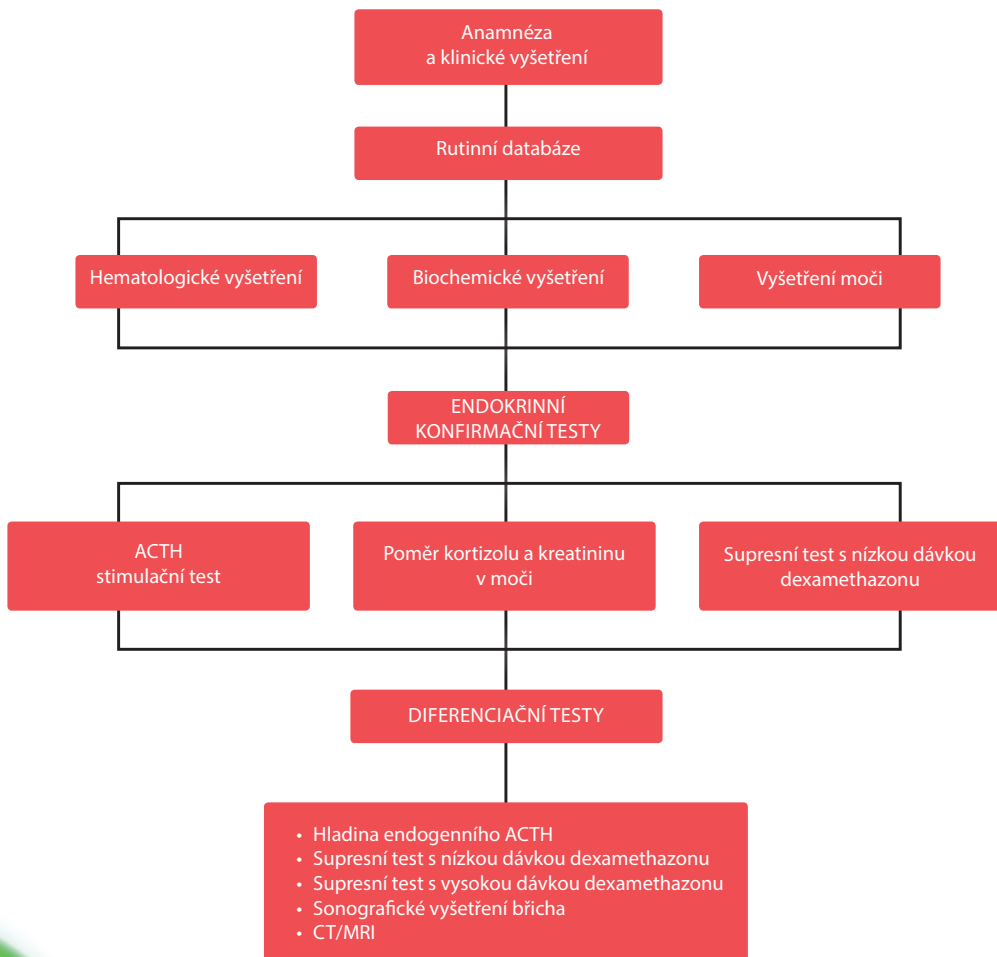
Časté	Méně časté	Neobvyklé
Polydipsie	Letargie	Tromboembolie
Polyurie	Hyperpigmentace	Ruptury ligament
Polyfagie	Komedony	Obrna lícního nervu
Zrychlený dech	Ztenčení kůže	Pseudomyotonie
Distenze břicha	Špatné dorůstání srsti	Atrofie varlat
Endokrinní alopecie	Únik moči	Trvalý anestrus
Hepatomegalie	Diabetes mellitus rezistentní na inzulín	
Svalová slabost		
Systemická hypertenze		

Tabulka 2. Časté laboratorní a změny u psů s HAC.

Hematologie	Biochemie	Vyšetření moči
Neutrofilní leukocytóza	Zvýšení ALP	Hustota moči ≤1.018-1.020
Lymfopenie	Zvýšení ALT	Proteinurie
Eozinopenie	Hypercholesterolemie	Příznaky infekce močového traktu
Trombocytóza	Hypertriglyceridemie	
Mírná erytrocytóza	Hyperglykémie	

Algoritmus diagnózy

Součástí správné diagnózy je u všech psů hematologické a biochemické vyšetření krve, vyšetření moči a specifické endokrinní testy.



Diagnostika spontánního hyperadrenokorticismu psů

Klinické projevy: Indikace pro diagnostické testy

- Podezření, že pacient trpí hyperadrenokorticismem (HAC) je založeno na anamnéze a klinickém vyšetření. K vyšetření hormonů se přistupuje teprve tehdy, jsou-li přítomny typické symptomy HAC.
- Primární indikací k cílené diagnostice HAC je přítomnost jednoho nebo více klinických příznaků (Tabulka 1).
- Čím více abnormalit se naleznou, tím je indikace k provedení testů vyšší.
- Jestliže jsou nejdříve zaznamenány méně časté klinické příznaky, je potřeba přistoupit k provedení rutinních laboratorních testů (Tabulka 2).
- Pokud nejsou přítomny příznaky vyjmenované v Tabulkách 1 a 2, nejedná se zřejmě o HAC.

„Pozitivní“ výsledky biochemického vyšetření, hematologie, vyšetření moče a poměru bílkoviny a kreatininu v moči ani krevní tlak samy o sobě nestačí k potvrzení diagnózy HAC. Tuto diagnózu je vhodné/potřebné potvrdit provedením tzv. konfirmačních (skriningových) testů.

Konfirmační (skriningové) testy

Těchto testů existuje více. Nedá se však říct, že některý z nich je „nejlepší“. Pro každý jednotlivý případ HAC může být vhodnější jiný test.

Diagnóza HAC závisí na průkazu:

- 1) zvýšené produkce kortizolu
- 2) snížené citlivosti hypotalamo-hypofyzárně-adrenální osy (HPAA) na negativní glukokortikoidní zpětnou vazbu

Navíc jakýkoli konfirmační (skriningový) test může být u pacienta s HAC negativní. Jestliže je test negativní, ale podezření na HAC přetrvává, musí být provedeny jiné testy. Pacient může například trpět mírným HAC a testy ještě zatím nejsou pozitivní. Pokud se příznaky prohlubují, doporučuje se opakovat vyšetření za 3-6 měsíců.



Léčba a monitoring hyperadrenokorticismu psů

1. Den

Léčbu Vetorylem zahajte aplikací
2 mg/kg jednou denně.

10. Den

Klinické vyšetření.
ACTH stimulační test – 4 hodiny po ranní dávce léku.
Biochemické vyšetření včetně elektrolytů.

Hladina kortizolu po stimulaci je <50 nmol/l
a pacient je klinicky v pořádku.

Přerušte léčbu Vetorylem na 7 dní.
Poté pokračujte v léčbě s nižší dávkou.
ZPĚT NA 1. DEN

Hladina kortizolu po stimulaci je >50 nmol/l
a pacient je klinicky v pořádku.

Pokračujte v léčbě Vetorylem na stejné dávce.

Po ≥28 dnech
Klinické vyšetření, ACTH stimulační test
– 4 hodiny po ranní dávce léku.
Biochemické vyšetření včetně elektrolytů.

Posuďte stupeň klinického zlepšení.

Přítomnost klinických příznaků:

1. Syndrom vysazení kortikosteroidů

– „relativní“ nedostatek kortikoidů charakterizovaný
slabostí, letargií, ztuhlou chůzí, anorexií a horečkou.
Dostavuje se během prvních 10 dnů léčby.

2. Hypoadrenokorticismus

– např. anorexie, letargie/deprese, slabost, třes, zvracení,
průjem, bradykardie, kolaps

Ukončete podávání Vetorylu.

Ujistěte se, zda jsou klinické příznaky způsobené
hypoadrenokorticismem – proveďte ACTH stimulační
test a stanovte elektrolyty v séru (především Na a K).

Nasadte symptomatickou léčbu podle potřeby např.

- Dexamethazon při hypokortisolemii
- 0,9% roztok NaCl i.v. při hyperkalemii

Velmi malé nebo žádné zlepšení.

Hladina post-ACTH kortizolu v séru <200 nmol/l.

Hladina post-ACTH kortizolu v séru >200nmol/l.

Po 22 - 24 hodinách ACTH stimulační test.

Použijte kombinaci různých sil kapslí tak, abyste pomalu zvýšili dávku. **VRÁTTE SE NA 1. DEN**

Hladina post-ACTH kortizolu v séru <200nmol/l.

Je nutné dávkování 2x denně.

Zvyšujte denní dávku až o 50% a podávejte ji rovnoměrně rozdělenou ve dvou dávkách – ráno a večer.

Hladina post-ACTH kortizolu v séru >200 nmol/l.

Vyloučit konkurentní onemocnění.

Výrazné zlepšení.

Hladina post-ACTH kortizolu v séru <50 nmol/l a pacient je klinicky v pořádku.

Hladina post-ACTH kortizolu v séru 50-200 nmol/l.

Hladina post-ACTH kortizolu v séru 200-250 nmol/l.

Přerušete léčbu Vetorylem na 7 dní. Poté v ní pokračujte s nižší dávkou. **VRÁTTE SE NA 1. DEN**

Pokračujte v léčbě Vetorylem stejnou dávkou.

Pokračujte v léčbě stejnou dávkou, ale pozorně sledujte klinické příznaky, aby nedošlo k rekurenci.

Hladina post-ACTH kortizolu v séru >250 nmol/l. *

Použijte kombinaci různých sil kapslí tak, abyste pomalu zvýšili dávku. **VRÁTTE SE NA 1. DEN**

POKRAČUJTE V MONITORINGU PACIENTA DLE DOPORUČENÍ.



POKRAČUJTE V MONITORINGU PACIENTA DLE DOPORUČENÍ.
Provedte ACTH stimulační test a to 4 hodiny po ranní dávce léku.

* Jestliže je hladina kortizolu po ACTH stimulačním testu >250nmol/l a zároveň jsou přítomny klinické příznaky HAC, můžete v této fázi uvažovat o zvýšení dávky. Použijte kombinaci různých sil kapslí, abyste dávku zvyšovali postupně.

Potvrzení diagnózy

K dispozici jsou tři základní, tzv. konfirmační endokrinní diagnostické testy, každý z nich má své výhody a nevýhody:

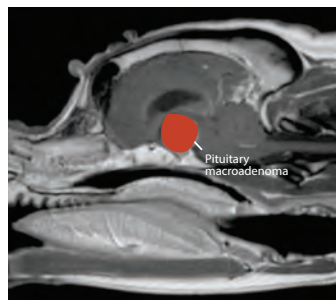
Test	Senzitivita a Specifičita*	Další informace
ACTH stimulační test	<ul style="list-style-type: none">Nejvyšší specifičita (59-93%) ze všech tří testů, malá senzitivita (80-83% u PDH, 57-63% u ADH)Při pozitivním výsledku má nejvyšší vypovídací hodnotu a falešně negativní výsledky jsou relativně časté	<ul style="list-style-type: none">Relativně krátký test (1 hodina)Test první volby při anamnestickém zjištění exogenní steroidní terapie
Supresní test s nízkou dávkou dexamethazonu	<ul style="list-style-type: none">Vysoká senzitivita (85-100%) a střední specifičita (44-73%)Při negativním výsledku vysokou vypovídací hodnotu a mohou se objevit falešně pozitivní výsledky	<ul style="list-style-type: none">Časově náročný test (8 hodin)V některých případech může odlišit mezi PDH a ADH
Poměr kortizolu a kreatininu v moči	<ul style="list-style-type: none">Nejvyšší senzitivita (99-100%) ze všech tří testů a malá specifičita (64-87%)Nejvyšší vypovídací hodnota při negativním výsledku a relativně časté falešně pozitivní výsledky	<ul style="list-style-type: none">Aby se vyloučily falešně pozitivní výsledky, měla by se moč odebrat doma, nejméně dva dny po návštěvě veterinární kliniky

* *Senzitivita (citlivost): schopnost detekovat postižená zvířata neboli procento správně pozitivních nálezů*
Specifita: schopnost detekovat nepostižená zvířata neboli procento správně negativních nálezů
Hodnota obou veličin se pohybuje v rozmezí 0–100 % (0-1), čím je hodnota vyšší, tím je test přesnější.
Diagnostická citlivost vyjadřuje výsledky testu ve vztahu k nemocným jedincům, diagnostická specifičnost ve vztahu ke zdravým jedincům. V ideálním případě umožňuje laboratorní test zcela jednoznačně od sebe oddělit jedince zdravé od nemocných (citlivost i specifičnost se rovnají 1).

Rozlišení jednotlivých typů onemocnění

Aby bylo možné vyslovit přesnější prognózu a zvolit mezi různými způsoby léčby, je nezbytné odlišit PDH a ADH.

Mezi diferenciační testy patří měření endogenního ACTH, supresní test s nízkou nebo vysokou dávkou dexamethazonu, sonografie a zobrazovací metody, jako je MRI a CT.



MRI zobrazení mozku boxera s hypofyzárním makroadenomem (obr. publikován se svolením Ruth Dennisové, The Animal Health Trust, UK)

Shrnutí diagnostiky

U psa s klinickými příznaky je pro přesvědčivou diagnostiku NEZBYTNÉ důsledné provedení endokrinních konfirmačních testů.

Léčba hyperadrenokorticismu (HAC) může být chirurgická (adrenalektomie nebo transsfenoidální hypofyzektomie), radiační (ozařování hypofýzy) nebo medikamentózní. Chirurgie a radioterapie jsou komplikované specializované procedury, proto je medikamentózní léčba často nejnashší volbou.



VETORYL®

- Vetoryl® je jediný registrovaný veterinární přípravek, určený pro léčbu centrálního (PDH) a periferního (ADH) HAC u psů.
- Vetoryl® obsahuje **trilostan**, který selektivně a reverzibilně inhibuje enzymatický systém 3β-hydroxysteroidní dehydrogenázy, která se podílí na syntéze několika steroidů, včetně kortizolu a aldosteronu.
- V doporučených dávkách má Vetoryl® tendenci působit spíše na produkci glukokortikoidůⁱⁱⁱ, ale lékař musí mít vždy na paměti potenciální inhibici aldosteronu.
- Vetoryl® snižuje hladiny cirkulujícího kortizolu a upravuje klinické příznaky.
- Vetoryl® je na CZ trhu k dostání ve třech silách – 10 mg, 30 mg a 60 mg, což umožňuje přesné dávkování a větší pohodlí pro psa i majitele.
- Baleno v blistrech po 30-ti kapslích.

Vetoryl® se podává perorálně, obvykle jednou denně, s potravou.

Počáteční dávka je přibližně 2 mg/kg, podle toho, jakou kombinaci umožňuje vyráběná síla kapslí.

Jakmile se léčba zahájí, majitel by měl u psa sledovat jeho chování, apetit a příjem tekutin. Pokud pes vykazuje jakékoli příznaky nepohody, měla by se okamžitě přerušit medikace.

Dávku je potřeba přizpůsobit podle individuální reakce na léčbu, posuzované podle klinických příznaků a laboratorních výsledků.

Jestliže není možné dosáhnout účinné dávky při podávání jednou denně, je nutné zvážit podávání dvakrát denně.

Další informace naleznete v algoritmu Léčby a monitoringu.

Díky možnosti flexibilního podávání vám Vetoryl® umožňuje pohodlnou léčbu psa. Dávka může být podle klinické odezvy a výsledků kontrolních testů snadno upravena.

Většina studií věnovaných trilostanu sledovala psy, u kterých se léčba zahajovala dávkou jednou denně.

Několik studií^{iv, v, vi, vii} ukázalo, že léčba může být zahájena také podáváním dvakrát denně. Není však žádný důkaz o tom, že by to zlepšilo klinický výsledek. Může se zrychlit nástup účinku, ale zároveň se zvyšuje riziko vedlejších účinků.

Podle současných poznatků vyžaduje podávání dvakrát denně 25% psů. Zbývajících 75% dobře reaguje na podávání jednou denně.

Dávka Vetorylu® by měla být přizpůsobena individuální odezvě organismu, na základě sledování klinických příznaků a výsledků laboratorních testů.

Biochemické vyšetření (včetně elektrolytů) a ACTH stimulační test by se měly provádět před zahájením léčby a poté 10 dní, 4 týdny a 12 týdnů po zahájení léčby. Dále každé 3 měsíce a po každé změně dávkování.

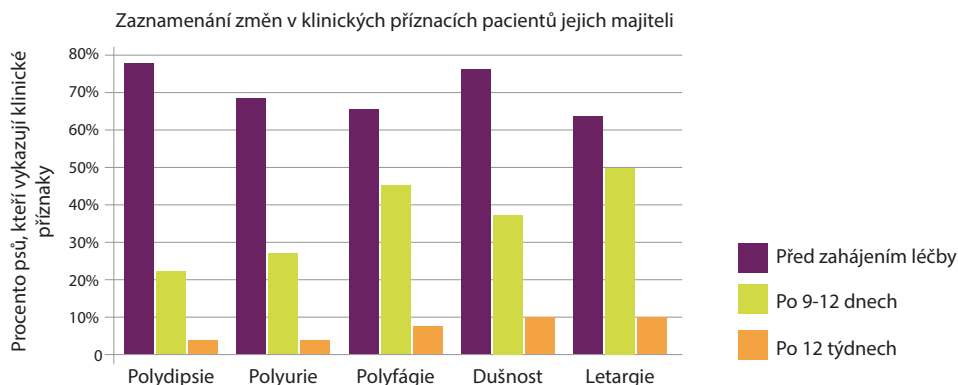
Po aplikaci Vetorylu® poklesne hladina kortizolu nejvýrazněji za 3-8 hodin. Aby byly v testech zjišťovány hladiny během peaku trilostanu, měl by být ACTH stimulační test proveden za 4-6 hodin po podání. Hladina kortizolu by měla v té době být nejnižší.

Positivní výsledek terapie Vetorylem® je posuzován podle zlepšení klinických příznaků a hladiny kortizolu po podání ACTH. Hladina by měla být 50-200 nmol/l (4-6 hodin po podání léčiva).

Podrobnější informace o monitoringu psů léčených Vetorylem® naleznete v algoritmu Léčby a monitoringu.

Účinnost léčby Vetorylem

Podle veterinářů, kteří léčili mnoho případů HAC, zaznamenají majitelé u svých zvířat rychle změnu a referují o ní již při první návštěvě^{viii}.



Ke zlepšení klinických příznaků, jako jsou polydipsie, polyurie, polyfágie, dušnost a letargie dochází velmi záhy po zahájení léčby.

Normalizace dermatologických příznaků a změn v osvalení trvá déle (obvykle 3-6 měsíců).

První kontrola po 10 dnech

Majitelé by měli rozpoznat, že psi **pijí méně a močí méně**. Pacient by měl také **méně hltat** a být **méně dušný**. Dalším rychle ustupujícím příznakem je letargie; již při první kontrole za 10 dní od zahájení léčby si majitel obvykle povšimne, že pes má více energie.

Vyšetření za 12 týdnů

Zmenšuje se obvod břicha, takže **ustupuje příznak pendulujícího břicha**. Může být patrný **růst nové srsti**.

6 měsíců od zahájení léčby

Většina klinických příznaků hyperadrenokorticismu by měla být **zmírněna nebo upravena**.

Na konci šestiměsíční studie 60-ti psů, kterou prováděla Dechra, nevykazovalo žádné klinické příznaky hyperadrenokorticismu více než 15% psů^{viii}.



Věděli jste že:

- Vetoryl® by měl být podáván s potravou, protože se tím zlepšuje absorpce trilostanu?
- Monitoring je důležitý, protože pacientům po nějaké době léčby může postačovat i nižší dávka Vetorylu®?
- Vetoryl® musí být aplikován i v den provádění kontroly? S ohledem na peak trilostanu by měl být ACTH stimulační test zahájen za 4-6 hodin po podání Vetorylu.
- Známým nežádoucím účinkem léčby je hypoadrenokorticismus (Addisonská krize)?

Literatura

- i Behrend et al (2013) Diagnosis of Spontaneous Canine Hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM Consensus Statement (Small Animal) JVIM 1-13
- ii Mooney (2009) Hyperadrenocorticism - to treat or not to treat? UK Vet 14(6): 1-5
- iii Wenger et al (2004) Effects of trilostane on serum concentrations of aldosterone, cortisol and potassium in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. AJVR 65(9): 245-50
- iv Vaughan et al (2008) Evaluation of twice-daily, low dose trilostane treatment administered orally in dogs with naturally occurring hyperadrenocorticism. JAVMA 232(9): 1321-132
- v Feldman (2011) Evaluation of twice-daily lower-dose trilostane treatment administered orally in dogs with naturally occurring hyperadrenocorticism. JAVMA 238: 1441-1451
- vi Augusto et al (2012) A comparison of once and twice daily administration of trilostane to dogs with hyperadrenocorticism. Tierärztliche Praxis Kleintiere 40: 415-424
- vii Cho et al (2013) Efficacy of low- and high-dose trilostane treatment in dogs (< 5 kg) with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. JVIM 27: 91-98
- viii Internal report VET60
- ix Muller et al (2012) A review of topical therapy for skin infections with bacteria and yeast. Veterinary Dermatology 23: 330-362



Optimální podpurná léčba

Hypotyreóza vyžaduje medikamentózní léčbu. Některé její běžné komplikace, jako jsou dermatologické změny a nárůst tělesné hmotnosti, však mohou být úspěšně ovlivněny podpurnou léčbou. Při každé kontrole se doporučuje zhodnotit nutriční management pacienta. Pro každého psa by měla být nalezena optimální výživa.

SPECIFIC™ CED Endocrine Support obsahuje jedinečně vysokou koncentraci omega-3 mastných kyselin a esenciálních živin, důležitých pro metabolismus kůže. Je určený speciálně pro pacienty s endokrinními poruchami. Vysoká koncentrace omega-3 mastných kyselin a betaglukanů ovlivňuje produkci eikosanoidů a cytokinů a podporuje imunitní odezvu.



Malaseb® Shampoo

Jediná receptura s nejvyšší účinností proti kožním bakteriálním a kvasinkovým infekcím.

- Účinné látky: 2% chlorhexidin diglukonát a 2% mikonazol nitrát
- Medikovaný veterinární šampon pro kočky a psy
- Léčebné vlastnosti – antimykotický a antibakteriální účinek
- Kosmetické vlastnosti – čistící a kondiční účinek