

Léčba Addisonovy choroby pomocí subkutánní aplikace desoxycorton pivalátu

Addisonovou chorobou rozumíme hypoadrenokorticismus, kdy nadledviny neprodukují dostatek steroidních hormonů, kortisolu a aldosteronu. Nedostatek aldosteronu může mít za následek ztráty tekutin, dehydrataci a pokles hmotnosti.

Z materiálů společnosti Dechra připravila MVDr. Martina Mudráková

Úvod

Akutní a závažné příznaky Addisonovy choroby (tzv. Addisonská krize) jsou život ohrožujícím stavem a psi musí být co nejdříve léčeni. Cílem léčby je korekce hypotenze, hypovolemie, elektrolytové nerovnováhy, acidózy a hypoglykémie. Infuze je v tomto stádiu nejdůležitější částí léčby, ale může zakrýt příznaky Addisonovy choroby. Proto by mělo být provedeno **hematologické a biochemické vyšetření včetně elektrolytů ještě před zahájením infuzní terapie**. Také ACTH stimulační test musí být uskutečněn před zahájením podávání mineralokortikoidů / glukokortikoidů. Na druhou stranu nesmí být léčba v akutních případech zbytečně odkládána. Pokud je podezření na Addisonskou krizi, zahájí se léčba ještě před obdržetím výsledků z laboratoře. Jakmile je pes klinicky stabilizován, je možné jej převést na **udržovací léčbu Addisonovy nemoci**. Odhalení Addisonovy choroby v časnějším stádiu a zahájení vhodné terapie, snižuje riziko vzniku Addisonské krize a může tak zvířeti zachránit život.

Správně léčení psi by měli mít normální hmotnost, apetit i žíznivost, a v chování by se neměly projevovat příznaky nadměrné hladiny glukokortikoidů. Zároveň by léčení psi měli vykazovat normální koncentrace elektrolytů v krvi. V roce 2016 byl schválen a uveden na evropský trh dlouhodobě působící preparát na bázi desoxycorton pivalátu (DOCP) (Zycortal; Dechra Veterinary Products Ltd.). Jedná se o injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním určenou k léčbě nedostatku mineralokortikoidů u psů s Addisonovou chorobou. Aktuálně se jedná o jediný veterinární lék na Addisonovu chorobu u psů, který je registrovaný v Evropě. Aktivní složka tohoto preparátu je již několik let dostupná v obdobné formě v USA^{1,2}. Je hojně používána a obecně považována za bezpečnou a efektivní. Dokonce i při patnáctinásobném předávkování byly vedlejší účinky pouze mírné.^{3,4,5}

Desoxycorton pivalát (DOCP) je čistým mineralokortikoidním hormonem. Jedná se o syntetický steroidní hormon, velmi podobný přirozenému aldosteronu. Působí na udržování hydratace organismu stejným mechanismem jako aldosteron. Psi s Addisonovou chorobou mají v krvi aldosteronu nedostatek a DOCP jej nahrazuje. Reguluje elektrolytovou a vodní rovnováhu (zadržováním sodíku a vylučováním draslíku), které jsou nedostatkem mineralokortikoidů při Addisonově chorobě narušené. Na rozdíl od některých jiných mineralokortikoidů má DOCP jen velmi omezenou glukokortikoidní aktivitu. To umožňuje nezávislou titraci dávky mineralokortikoidů, bez rizika vyvolání nežádoucího předávkování glukokortikoidy (polyurie, polydipsie, polyfagie a svalové atrofie). **Individuální titrace dávky mineralokortikoidů a glukokortikoidů zvláště umožňuje optimální kontrolu onemocnění a snižuje riziko nežádoucích vedlejších účinků.**

Suplementace mineralokortikoidy

Registrovaná počáteční dávka DOCP je 2,2 mg/kg s.c., podávaná přibližně každých 25 dní⁶. Řada autorit však doporučuje počáteční dávku 1,5 mg/kg s.c. každých 28 dní. Je velmi důležité preparát před použitím řádně resuspendovat a až do doby vlastní aplikace stříkačkou jemně otáčet, aby nedošlo k tvorbě sraženiny v jehle. Delší intervaly (např. 35 dní) zvyšují riziko nestability stavu zvířete, mohou však být pro klienta levnější. O delším účinku léčiva nemáme důkazy, nicméně řada psů nevykazuje určitou dobu po opoždění dávky abnormální hladiny elektrolytů⁷. To se shoduje s dlouhým intervalem mezi nástupem klinických symptomů a rozvojem abnormalit elektrolytů, které pozorujeme u mnoha případů před stanovením diagnózy.

Pokud použijeme počáteční dávku 2,2 mg/kg, bude ji u většiny psů nutné přizpůsobit a pravděpodobně ji budeme muset spíše snižovat než zvyšovat. Pro změnu dávky se rozhodneme po vyhodnocení hladin elektrolytů a klinických příznaků. Cílem je udržení hladin draslíku a sodíku v referenčním rozmezí po dobu dávkovacího intervalu. Pro vyhodnocení je nezbytné prověřit stav za 10 (+/-3) a 28 (+/-3) dnů po aplikaci každé dávky, dokud se stav nestabilizuje. Sledování elektrolytů za 10 dní po injekci nám umožňuje vyhodnotit maximální účinek dávky, zatímco vzorek po 28 dnech vypovídá o trvání účinku dávky. Pokud je maximální účinek za 10 dní po injekci příliš silný (nebo příliš nízký), pak by měla být následující dávka snížena (nebo zvýšena).

Je-li hladina draslíku pod a/nebo sodíku nad příslušnými referenčními intervaly po 28 dnech, pak není vhodné podávat další DOCP a každých 7 dnů je potřeba kontrolovat hladiny elektrolytů, dokud nebude draslík a sodík v příslušných referenčních intervalech. Teprve pak by mělo dojít k podání DOCP (ve snížené dávce – přibližně o 20% nižší oproti předchozí dávce). Pokud pes po 28 dnech nadále vykazuje abnormální hladiny elektrolytů poukazující na hypoadrenokorticismus, musíme podat DOCP ve vyšší dávce (anebo zkrátit interval).

Nastavenou dávku DOCP můžeme považovat za správnou, pokud je pes klinicky bez potíží a hladiny elektrolytů jsou v příslušných referenčních rozmezích 10 a 28 dnů po injekci, a to alespoň po dobu dvou po sobě jdoucích cyklů za použití stejné dávky léku. Jakmile určíme vhodnou dávku léku, stav psa by měl být monitorován každých 4 – 6 měsíců při podání injekce nebo těsně před podáním.

Suplementace glukokortikoidy

Všichni psi musí denně dostávat glukokortikoidy, které jsou na základě klinických projevů titrovány na efektivní dávku. U čerstvě diagnostikovaných případů je doporučena počáteční dávka prednisolonu 0,1 – 0,2 mg/kg každých 24 hodin. U různých jedinců se však vyskytují po podání prednisolonu značné individuální odchylky koncentrace v plazmě, což ukazuje na proměnlivou absorpci léku. Navíc nebyl prokázán žádný vztah mezi koncentrací v plazmě (nenavázané látky i celkovou) a klinickou odezvou. Není tedy překvapivé, že konečná dávka se u jednotlivých zvířat značně liší. U většiny psů se účinná dávka dříve nebo později ustálí na 0,05 – 0,1 mg/kg podaných každých 24 hodin, u některých zvířat to může být dokonce ještě méně. U psů, kterým stačí obzvláště nízké dávky glukokortikoidů, je možné zvážit jako alternativu kortizon acetát. Předávkování glukokortikoidy bývá časté, a proto je důležité ptát se majitelů, zda jejich psi nevykazují nějaké známky polyurie a polydipsie, nedostatečného obnovování srsti, nebo nárůst tělesné hmotnosti. Při dlouhodobém mírném předávkování za současné absence polyurie/polydipsie se vyskytují zvláště poruchy obnovy srsti v místech venepunkce, čehož si majitelé nemusí všimnout, dokud je na to neupozorníme. Nedostatek glukokortikoidů způsobuje letargii (která může být velmi výrazná), nechutenství, slabost a gastrointestinální příznaky. Optimalizaci dávky glukokortikoidů bychom neměli provádět častěji než dvakrát za měsíc a dávku je třeba zvyšovat či snižovat o +/- 25 až 50% oproti předchozí dávce. V obdobích metabolické zátěže nebo nemoci je někdy nutné navýšit dávky glukokortikoidů (2 – 4násobně).

Je možné, že pro stanovení suplementace glukokortikoidy budeme moci využívat endogenní ACTH, než však bude tato metoda doporučena pro rutinní monitoring, bude nutný další výzkum⁸.

Převedení psa z dosavadní léčby

V Evropě byli psi s Addisonovou chorobou dříve léčeni humánním registrovaným preparátem (fludrokortizon acetát), který má převážně mineralokortikoidní aktivitu a nižší stupeň glukokortikoidní aktivity. Poměr potřebných mineralokortikoidů a glukokortikoidů se u různých psů liší a závisí na progresi nemoci. Někteří psi nemohli proto být fludrokortizonem adekvátně léčeni⁹. DOCP má však schopnost kontrolovat sérové elektrolyty (sodík a draslík) účinněji, než fludrokortizon. Pro suplementaci mineralokortikoidů je tedy DOCP ve srovnání s fludrokortizonem lékem první volby¹⁰. Údaje z klinické studie k přípravku Zycortal[®] nijak nenasvědčují, že by se lišil účinek přípravku Zycortal[®] nasazeného jako lék první volby, a přípravku Zycortal[®] nasazeného u pacientů, kteří byli zpočátku léčeni fludrokortizonem ($p > 0,05$)¹¹. Psi, kteří byli z dlouhodobé léčby fludrokortizonem převedeni na přípravek Zycortal[®], nevykazovali žádné nežádoucí příznaky. **Psi s Addisonovou chorobou léčení fludrokortizonem mohou být na Zycortal[®] převedeni okamžitě.** Psům je aplikována počáteční dávka DOCP 2,2 mg/kg s tím, že je vhodné podávat fludrokortizon ještě 2-3 dny, po kterých může být vysazen. Spolu s přípravkem Zycortal[®] musí pacienti po vysazení fludrokortizonu dostávat také kortikosteroidy. Pacienti musí být dlouhodobě monitorováni a dávka přípravku Zycortal[®] i souběžně podávaných glukokortikoidů musí být u každého pacienta individuálně přizpůsobena.

Případná úskalí

Je třeba mít na paměti, že koncentrace sodíku a draslíku každodenně kolísají. Existují také rozdíly mezi výsledky z různých laboratoří, jež nelze vysvětlit nejednotností referenčních intervalů¹². Velmi malé nebo nekonzistentní změny tudíž nemusí být klinicky významné. Pokud máme pochybnosti, je zcela na místě měření opakovat a/nebo znovu podat stejnou dávku. Časté sledování elektrolytů není nutné a představuje riziko příliš velkého interpretačního důrazu na tyto hodnoty, což vede ke zbytečným změnám v dávkování. Průměrná stabilita je pravděpodobně bezpečnější (a nepochybně levnější) než neustálé opakování titrací.

Majitelé psů by měli být nabádáni k tomu, aby si zaznamenávali podávání dávek a další údaje, které veterinárnímu lékaři lépe umožní kontrolovat průběh této chronické nemoci.

Prognóza psů s Addisonovou chorobou je dobrá, pokud je léčba celoživotní. Psi s Addisonovou chorobou mohou také díky léčbě přípravkem Zycortal[®] žít plnohodnotný život. V období stresu může být nutné zvýšit dávku glukokortikoidů.

Závěr

Zycortal[®] je veterinární přípravek určený k léčbě Addisonovy choroby u psů a dlouhodobě nahrazuje chybějící aldosteron. Účinnou látkou je desoxycorton pivalát, syntetický steroidní hormon, velmi podobný přirozenému aldosteronu. Působí na udržování hydratace organismu stejným mechanismem jako aldosteron (zadržováním sodíku a vylučováním draslíku). Zycortal[®] je injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním. Aplikuje se podkožně v počáteční dávce 2,2 mg/kg přibližně jednou měsíčně. Dávka a interval mezi aplikacemi se řídí odezvou pacienta, zejména hladinami sodíku a draslíku v krvi. Při uspokojivých výsledcích se dávka ani interval podání nemění. **Zycortal[®] lze proto používat jak u nově diagnostikovaných případů, tak u pacientů již dříve léčených fludrokortizonem.**

V případě zájmu o více informací a materiálů je možné zaslat požadavek na email: mudrakova@cymedica.cz.

Reference:

- Lynn RC, Feldman EC (1991 Sep-Oct) Treatment of canine hypoadrenocorticism with microcrystalline desoxycorticosterone pivalate, Br Vet J, 147 (5), 478-83
- Lynn RC, Feldman EC, Nelson RW (1993 Feb) Efficacy of microcrystalline desoxycorticosterone pivalate for treatment of hypoadrenocorticism in dogs. DOCP Clinical Study Group, J Am Vet Med Assoc, 202 (3), 392-6
- Kintzer PP, Peterson ME (1997 Mar-Apr) Treatment and long-term follow-up of 205 dogs with hypoadrenocorticism, J Vet Intern Med, 11 (2), 43-9
- McCabe MD, Feldman EC, Lynn RC, Kass PH (1995 Mar-Apr) Subcutaneous administration of de-

soxycorticosterone pivalate for the treatment of canine hypoadrenocorticism, J Am Anim Hosp Assoc, 31 (2), 151-5

5. Chow E, Campbell WR, Turnier JC, Lynn RC, Pavkov KL (1993 Nov) Toxicity of desoxycorticosterone pivalate given at high dosages to clinically normal beagles for six months, Am J Vet Res, 54 (11) 1954-61

6. Zycortal SPC, Dechra Veterinary Products

7. Jaffey JA, Nurre P, Cannon AB & DeClue AE (2017) Desoxycorticosterone pivalate duration of action and individualized dosing intervals in dogs with primary hypoadrenocorticism, J Vet Intern Med

8. Spence S, Fowlie S, Roberts E, Ramsey IK (2017) A comparison of the ACTH concentrations in dogs with stable hypoadrenocorticism being treated with either fludrocortisone or desoxycortone pivalate and prednisolone, ECVIM Congress, Malta

9. Baumstark, M.E et al (2014) Use of plasma renin activity to monitor mineralocorticoid treatment in dogs with primary hypoadrenocorticism: desoxycorticosterone versus fludrocortisone. Journal of Veterinary Internal Medicine 28(5):1471-8

10. CVMP Assessment report for Zycortal (EMEA/V/C/003782/0000) 2015 pg 19

11. Lockart-Mason, B. and Farr, H (2015) Internal report ZYC2015001: A comparison of the efficacy and safety of desoxycortone pivalate (Zycortal Suspension for Injection™) for the treatment of primary hypoadrenocorticism in client-owned dogs previously treated with fludrocortisone acetate and in newly diagnosed cases

12. Fowlie SJ, Spence S, Roberts E, Ramsey I (2017) Canine electrolyte analysis in dogs with hypoadrenocorticism - a comparison of two in-house analysers with a reference laboratory, ECVIM Congress, Malta

Zycortal[®]

Addisonova choroba pod kontrolou Skrytá nemoc & viditelná odpověď

Cymedica

Dechra
Veterinary Products



Aplikace pouze
1x měsíčně =
komfort pro
majitele & jistota
podání pro Vás

Zycortal[®] 25 mg/ml obsahuje desoxykortone pivalát

- » Injekční suspenze o objemu 4 ml
- » Obecná dávka je 2,2 mg/kg ž.hm. 1x za 25 dní
- » Určeno pro subkutánní podání u psů

Cymedica

Cymedica CZ, a.s. | Pod Nádražím 308 | CZ 268 01 Hořovice
tel.: +420 311 706 211 | fax: +420 311 706 200
e-mail: info@cymedica.cz | www.cymedica.com