

Glukokortikoidy a ich vplyv na testovanie alergií

Práve vo veterinárnej medicíne nachádzajú glukokortikoidy uplatnenie v najrôznejších oblastiach a majú svoje opodstatnenie, ak sa nasadzujú obozretne a s rozvahou.

Vždy ale musíme myslieť na ich účinky a vedľajšie účinky na rôzne orgánové systémy alebo laboratórne vyšetrenia a práve tejto téme sa venuje náš článok.

V nasledujúcej tabuľke sa nachádza prehľad trvania účinku rôznych kortikoidov (krátkodobý <12 h, strednodobý 12-36 h a dlhodobý >36 h). Či má glukokortikoid dlhodobý efekt, závisí od bázy v kombinácii s esterom steroidu, ako napr. u kortikoidov s dlhodobým účinkom betametazónu a dexametazónu, ktorých pôsobenie trvá viac ako 36 hod.

Látka	Ekv. antiim-flam. dávka (mg)	Rel. antiim-flam. potencia	Rel. mineralo-kortikoidná aktivita	Plazmatický polčas rozpadu (min) pes [človek]	Trvanie účinku po podaní p.o./i.v. (hodiny)	Forma esteru rozpustnosť/ doba uvoľnenia (i.m.)
Hydrokortizón (Kortizol)	20	1	1-2	52-57 [90]	< 12 (8-12)	Natrium succinat: veľmi/minúty
Betametazón	0.6	25	0	[300+]	> 36 (36-54)	Natrium succinat alebo fosfat: veľmi/minúty
Dexametazón	0.75	30	0	119-136 [200-300+]	> 36 (36-54)	Natrium succinat alebo Natrium fosfat: veľmi/minúty Phenylpropionat alebo Isonikotinat: mierne/dni až týždne
Flumetazón	1.5	15-30				veľmi/minúty
Izoflupredon		17				Acetat: účinok až 48 hod
Metyl-prednizolón	4	5	0	91 [200]	12-36	Natrium succinat: veľmi/minúty Acetat: mierne/dni až týždne
Prednizolón	5	4	1	69-197 [115-212]	12-36	Natrium succinat: veľmi/minúty Acetat: Stredne/dni až týždne
Prednizón	5	4	1	[60]	12-36	
Triamcinolón	4	5	0	[200+]	24-48	Acetonid: zle/týždne

Tab.: Donald C. Plumb: Plumb's Veterinary Drug Handbook, 7th Edition, Wiley-Blackwell, 2011

Spôsob podania kortikoidu má tiež vplyv na jeho aktivitu a trvanie účinku. Vo všeobecnosti máme tieto možnosti podania: perorálne,

intramuskulárne, subkutánne, intraleziálne (napr. v onkológii) alebo intravenózne.

Využitie glukokortikoidov vo veterinárnej medicíne	
Addisonova choroba	imunitne sprostredkovaná hemolytická anémia
alergické ochorenia	imunitne sprostredkovaná trombocytopenia
nealergické dermatózy	sprievodná terapia pri toxémii, sepse
astma	neoplazie (napr. lymfom, mastocytom)
otitis	autoimunitné ochorenia (pemphigus, SLE...)
pruritus	neurologické poruchy
myozitída kostrového svalstva	ulceratívna kolitída
očné zápal	Cushingova choroba (diagnóza)
reumatoidná artritída	CNS trauma a šok

Podávanie glukokortikoidov, ako aj dôvod ich použitia (protizápalový, antipruritický, imunosupresívny), sa nedá oddeliť od ich vedľajších účinkov.

Účinky na nervový systém:

eufória a dysfória, zmeny správania a povahy, zníženie prahu pre vznik kŕčov, zvýšenie apetítu, polyfágia, polydipsia.

Gastrointestinálny trakt:

vomitus, hnačka, gastrointestinálne ulcerácie, pankreatitída, znížená absorpcia vápnika a železa, podpora vstrebávania tukov, zvýšenie kyslosti, pepsínu a trypsínu.

Pečeň:

Zvýšené ukladanie glykogénu v hepatocytoch, zvýšené hladiny transamináz ALT a AST, tiež GGT (gamma glutamyl transpeptidáza) v sére, časté vysoké zvýšenie ALP: u psa je indukovaný teplotne stabilný izoenzym ALP endogénnymi alebo terapeuticky použitými glukokortikoidmi, ale aj inými liekmi. Zvýšenie môže pretrvávať 2-4 týždne po vysadení liekov. Na objasnenie môžeme stanoviť podiel teplotne stabilnej ALP, zvýšená hladina sa vyskytuje u 83-100% psov s Cushingovou chorobou.

Kostrové svalstvo:

slabosť, atfia svalstva, osteoporóza, zvýšenie hmotnosti (obezita).

Koža:

atrofia kože, Calcinosis cutis, alopecia, tvorba komedómov, poruchy hojenia, sekundárne infekcie.

Hematopoetický systém:

involúcia lymfatických tkanív (závisí od druhu zvierat), úbytok periférnych lymfocytov, monocytov a eozinofilných granulocytov, zvýšenie periférnych neutrofilov, trombocytov (ale agregácia je znížená) a erytrocytov, skrátenie času zrážanlivosti, zníženie schopnosti fagocytovať, blokovanie produkcie prostaglandínov, bradykinínu, histamínu a interleukínov.

Kardiovaskulárny systém:

pozitívny inotropný efekt, znížená permeabilita kapilár, vazokonstrikcia, arteriálna hypertónia (retencia vody a NaCl), zvýšenie krvného tlaku (prostredníctvom zvýšeného objemu krvi a vazokonstrikcie).

Respiračný systém:

tachypnoe (dychčanie).

Obličky:

zvýšené vstrebávanie vody, sodíka a chloridov, zvýšené vylučovanie draslíka a vápnika a zvýšenie množstva extracelulárnej tekutiny, utlmenie účinku ADH a následná polyúria.

Kosti:

útlm syntézy kolagénu, zrýchlenie resorpcie kostí, klesanie hladiny vápnika v sére, antagonizmus vitamínu D.

Hormonálny systém:

supresia osi hypotalamus-hypofýza-nadobličky, „Addison“, glukokortikoidmi indukovaný Diabetes mellitus alebo významné zhoršenie už existujúceho diabetu, zníženie hodnôt tT4, do menšej miery aj fT4.

Bunky:

stabilizácia lipozomálnej/lyzozomálnej membrány, zníženie reakcie makrofágov na *migration inhibition factor*, blokovanie senzibilizácie lymfocytov, blokovanie celulárnej odpovede na mediátory zápalu, útlm proliferácie fibroblastov.

Reprodukčný systém:

teratogénny účinok v skorých štádiách gravidity, v poslednom štádiu gravidity indukcia pôrodu u prežúvavcov a koní (menej postihuje psy a mačky).

Oči:

zvýšenie vnútroočného tlaku, glaukom, katarakta, exoftalmus.

Rast:

útlm rastu u mladých zvierat (CAVE: nasadenie u mladých, rastúcich zvierat).

Imunitný systém:

znížená hladina cirkulujúcich T lymfocytov, útlm lymfokínov, migrácie neutrofilov, makrofágov a monocytov, redukovaná produkcia interferónu, útlm chemotaxie a fagocytózy, antagonizmus kaskády komplementu, utajenie klinických príznakov zápalu, zredukované množstvo mastocytov, potlačenie syntézy histamínu, znížený počet efektorových buniek alergickej reakcie typu 1 v krvi (bazofily), všetko s následkom imunosupresie a náchylnosti na infekcie (napr. infekcie vývodných ciest močových).

Monitoring pri kortikoidovej terapii
hmotnosť
apetít
elektrolyty v sére, vyšetrenie moču
celkové bielkoviny, albumín
glukóza v krvi
pečeňové enzýmy
rast a vývoj u mladých zvierat
ACTH stim. Test (iatrogénny Cushing)

Glukokortikoidy majú výrazný antiinflamatórny účinok, preto dochádza k potlačeniu symptómov akútnych a chronických, imunitne- a neimunitne sprostredkovaných zápalov. Významným faktorom je pri tom membrány stabilizujúci efekt, ktorý zasahuje prakticky všetky biologické membrány. Tým sa zabraňuje napr. degranulácii a uvoľňovaniu mediátorov zápalu a permeabilite kapilár a tak sa potláčajú exudatívne procesy.

Ďalší mechanizmus účinku sa týka rýchlo nastupujúceho útlmu syntézy prostaglandínov. Dodatočne po niekoľkých hodinách nasleduje blokáda kaskády kyseliny arachidonovej. Tento skorý zásah do kaskády kys. arachidonovej má za následok potlačenie tvorby nielen prostaglandínov, ale aj leukotriénov. Tie hrajú dôležitú rolu napr. vďaka bronchokonstriktívnemu pôsobeniu pri obštrukčných alergických ochoreniach dýchacieho aparátu.

Kontraindikácie	
systémové mykotické infekcie	tuberkulóza
vírusové infekcie	žalúdočný vred
rohovkový vred	demodikóza
i.m. injekcia pri trombocytopenii	Cushingova choroba
sepsa	Bakteriálne infekcie (hlboká pyodermia, bakteriálna pneumónia, pyometra...)

Glukokortikoidy a alergické testy

U mačiek s felínnou astmou sa vysadzujú inhalačné kortikoidy 2 týždne pred intrakutánym testovaním alebo pred testom na sérové IgE protilátky. (CHANG a kol., 2011). Tiež REEDY (1997) odporúča pri injekčných kortikoidoch zachovať minimálny

odstup 6-8 týždňov. Aj CLARKE a kol. (2000) zistili, že psy, ktorým sa podávali kortikoidy s dlhodobým účinkom a hneď potom dosiahli negatívny výsledok v teste ALLERCEPT® (poznámka: Fcε-receptorový test), ukázali pozitívny výsledok po vysadení glukokortikoidov. Ohľadne orálneho podávania glukokortikoidov a ich vplyvu zistila KUNKLE (1994), že podávanie prednizónu psom v dávke 1 mg/kg SID ukázalo signifikantnú redukciu reakcií v intradermálnom teste (IDT) po dobu 4-6 týždňov.

Iná štúdia ukázala, že prednizolón a aj cetirizín môžu značne ovplyvňovať reakcie v intrakutánnom teste (TEMIZEL, 2011). Orálne podávanie kortizónu významne znížilo aj sérové hladiny IgE (SCHIESSL a kol., 1998). Lehoty pre vysadenie platia aj pre **topicky** podávané **kortikoidy v oftalmologikách, ušných kvapkách a mastiach**. Jedna štúdiijná skupina používala 1% -ný hydrokortizónový kondicionér (ResiCORT Virbac), ktorý bol aplikovaný 1x denne 3 dni. Po podaní sa ukázala redukcia veľkosti opuchu v intradermálnom teste (RIVIERREL, 2000). Iná štúdia (BIZIKOVA, 2010) skúmala vplyv lokálneho spreja s obsahom hydrokortizón-aceponátu (Cortavance Virbac®). Sprej znížil reakcie v intradermálnom teste a viedol po dlhšom používaní na všetkých zasiahnutých miestach k atrofii kože. Preto sa odporúča vysadiť sprej 2 týždne pred prevedením alergického testu. V ďalšej štúdii (GINEL, 2007) bolo liečených 8 psov otologikom s obsahom betametazónu (Otomax®) 2 x denne po dobu dvoch týždňov. Reakcie v IDT boli signifikantne redukované.

Doby pre vysadenia glukokortikoidov, antihistaminík a cyklosporínu sú mierne kontroverznou témou a v rôznych štúdiách sa tieto odporúčania čiastočne líšia. Náš alergologický tím Laboklin-u Vám však, na základe dlhoročných klinických a laboratórnych skúseností, odporúča dodržiavať nasledovné doby od vysadenia po sérologické alergické testy:

Prípravok	Doba od vysadenia
orálne glukokortikoidy	6-8 týždňov
depotné injekčné prípravky	12 týždňov
topické/lokálne steroidy a oftalmologiká	2 týždne
antihistaminiká	min 10 dní, iba pri IDT
sedatíva	min 2 dni, iba pri IDT
cyklosporín	podľa štúdie žiadna*

*Podľa publikácie žiadna doba vysadenia, napriek tomu sa ale poukazuje na to, že existujú zvieratá, u ktorých môže dôjsť k redukcii protilátok a tak k falošne negatívnym výsledkom. Preto odporúčame v prípade pochybností dodržať dobu od vysadenia ako u kortikoidov.

Cieľom stále ostáva stanoviť klinickú diagnózu alergie na základe anamnézy a klinických symptómov, najsť vyvolávajúce alergény pomocou alergických testov, aby sa im dalo cielene vyhnúť alebo nasadiť alergénšpecifickú imunoterapiu (ASIT). Preto by mali byť tieto doby od vysadenia pre istotu dodržané a v neistých prípadoch odobratá krv pred nasadením kortikoidov. Odstredené sérum má v chladničke trvanlivosť niekoľko týždňov a v mrazničke až niekoľko mesiacov. Alergický test, ktorý je, alebo musí byť realizovaný pred uplynutím odporúčanej lehoty od vysadenia glukokortikoidov, je v prípade pozitívnych výsledkov považovaný za plnohodnotný (prípadne by sa mali stupne reakcií interpretovať ako vyššie). V prípade negatívneho výsledku však nemôžeme určiť, či tento výsledok nie je falošne negatívny kvôli efektu kortikoidov.