

## WPŁYW GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW NA WYNIKI TESTÓW ALERGICZNYCH

Glikokortykosteroidy powszechnie stosuje się w różnych obszarach terapeutycznych w medycynie weterynaryjnej. W wielu sytuacjach są to leki niezbędne, lecz zawsze należy podawać je z rozważą oraz w odpowiedniej dawce. Nie można jednak zapominać o ich działaniu, objawach niepożądanych oraz silnym wpływie na wyniki badań laboratoryjnych, które to zagadnienia zostaną omówione w tym wydaniu Aktualności Laboklin .

W zamieszczonej poniżej tabeli wyszczególniono okresy działania różnych glikokortykosteroidów: określenie krótkodziałające oznacza <12 godzin, średnio długodziałające 12-36 godzin, a długodziałające > 36 godzin. Długostrwały czas działania kortyzonu uzależniony jest od kombinacji związku wyjściowego i estru, jak w przypadku długodziałających (zdecydowanie powyżej 36 godzin) glikokortykosteroidów: parametazonu, betametazonu oraz deksametazonu.

Lek	Równoważnik dawki przeciwzapalnej (mg)	Względna siła działania przeciwzapalnego	Względna aktywność mineralokortykoidu	T1/2 w osoczu u psów (min) [człowiek]	Czas utrzymywania się działania po podaniu per os/i.v. (godz.)	Postać estru: rozpuszczalność/czas uwalniania (i.m.)
Hydrokortyzon (kortyzol)	20	1	1-2	52-57 [90]	< 12 (8-12)	Bursztynian sodu: duża/minuty
Betametazon	0.6	25	0	[300+]	> 36 (36-54)	Bursztynian lub fosforan sodu: duża/minuty
Deksametazon	0.75	30	0	119-136 [200-300+]	> 36 (36-54)	Bursztynian lub fosforan sodu: duża/minuty Fenylpropionian lub izonikotynian: umiarkowana/dni do tygodni
Flumetazon	1.5	15-30				Duża/minuty
Izoflupredon		17				Octan: czas działania do 48 godzin
Metylprednizolon	4	5	0	91 [200]	12-36	Bursztynian sodu: duża/minuty Octan: umiarkowana/dni do tygodni
Prednizolon	5	4	1	69-197 [115-212]	12-36	Bursztynian sodu: duża/minuty Octan: umiarkowana/dni do tygodni
Prednizon	5	4	1	[60]	12-36	
Triamcinolon	4	5	0	[200+]	24-48	Acetonid: słaba/tygodnie

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

Sposób podawania kortyzonu również wpływa na jego skuteczność oraz czas działania. Glikokortykosteroidy można podawać doustnie, domięśniowo, podskórną, do zmienionych chorobowo miejsc (np. w onkologii), miejscowo na skórę lub też dożylnie.

Wskazania do stosowania glikokortykosteroidów w medycynie weterynaryjnej	
Niedoczynność kory nadnerczy	Niedokrwiistość hemolityczna tła immunologicznego
Choroby alergiczne, w tym alergiczne zapalenie skóry	Małopłytkowość tła immunologicznego
Niealergiczne zapalenie skóry	Leczenie uzupełniające przy wstrząsie septycznym (endotoksemia)
Astma	Nowotwory (np. chłoniak, guz z komórek tucznych)
Zapalenie ucha	Choroby autoimmunizacyjne (pęcherzyca, toczeń układowy, itd.)
Świąd	Wybrane choroby neurologiczne
Zapalenie kostno-mięśniowe	Wybrane przypadki wrzodziejącego zapalenia okężnicy
Zapalenie gałki ocznej przy braku owrzodzenia rogówki	Rozpoznanie nadczynności kory nadnerczy (choroba Cushinga)
Reumatoidalne zapalenie stawów	Uraz CUN i wstrząs

Jednakże uzasadnionemu zastosowaniu glikokortykosteroidów (przykładowo jako leków **przeciwzapalnych**, **przeciwświądowych** lub **immunosupresyjnych**) nieodłącznie towarzyszy wiele metabolicznych działań niepożądanych.

**OUN:** Euforia i zaburzenia dysfotyczne; zmiany zachowania i nastroju; wzmożone łaknienie i pragnienie; możliwość obniżenia proggu drgawkowego.

**Układ pokarmowy:** Zmniejszone wchłanianie soli wapnia i żelaza; wzmożone wchłanianie tłuszczu; nasilone wydzielanie soku żołądkowego, pepsyny i trypsyny; wymioty; biegunka; owrzodzenia żołądka i jelit oraz zapalenie trzustki.

**Wątroba:** Zwiększona akumulacja glikogenu w hepatocytach, podwyższony poziom enzymów wątrobowych (ALT, AST). Zwiększony może być również poziom gamma-glutamylotransferazy. Często stwierdza się znaczny wzrost poziomu fosfatazy alkalicznej (AP): u psów ciepłostabilny izoenzym AP ulega wzbudzeniu pod wpływem glikokortykosteroidów endogennych lub podawanych w celach leczniczych jak również wielu innych leków. Podwyższony poziom może utrzymywać się do 2-4 tygodni po zakończeniu terapii. Poziom ciepłostabilnej AP można oznaczyć w laboratorium. Podwyższone wartości wykrywa się u 83-100% psów z nadczynnością kory nadnerczy.

**Układ kostno-mięśniowy:** Słabość mięśni; zanik mięśni; osteoporoza i przyrost masy ciała (otyłość nadnerczowa).

**Skóra:** Zanik skóry i ścięczenie tkanki skórnej; wapnica skóry; wyłysienia; tworzenie się zaskórników; obrzęki oraz upośledzenie gojenia się ran.

**Układ krwiotwórczy:** Inwolucja tkanki limfatycznej (zależnie od gatunku); zmniejszenie liczby limfocytów (obwodowo), monocytów i eozynofili; zwiększenie liczby obwodowych neutrofilii, erytrocytów oraz krążących płytek krwi (mimo iż dochodzi do zahamowania ich agregacji); skrócenie czasu krzepnięcia krwi; zahamowanie fagocytozy oraz zmniejszenie wytwarzania prostaglandyn, bradykininy, histaminy i interleukin.

**Układ krążenia:** Działanie inotropowo dodatnie; zmniejszenie przepuszczalności naczyń włosowatych; wzmożony skurcz naczyń; nadciśnienie tętnicze (zatrzymywanie chlorku sodu i wody) oraz wzrost ciśnienia krwi (w efekcie skurczu naczyń krwionośnych oraz zwiększenia objętości krwi).

**Układ oddechowy:** Przyspieszenie oddechów (dyszenie).

**Nerki, płyny i elektrolity:** Wzmożone wchłanianie zwrotne wody, sodu oraz chlorków; nasilenie wydalania potasu i wapnia i stąd zwiększenie objętości płynów pozakomórkowych. Zahamowaniu ulega ponadto działanie wazopresyny, co skutkuje pojawieniem się wielomoczu.

**Kości:** Zahamowanie syntezy kolagenu przez fibroblasty; nasilenie resorpcji kości; obniżenie poziomu wapnia w surowicy; antagonizm względem witaminy D.

**Układ dokrewny:** Stłumienie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza; wtórna nadczynność kory nadnerczy; wtórna indukowana cukrzyca lub znaczące pogorszenie istniejącej już cukrzycy.

**Komórki:** Stabilizacja błon liposomów i lizosomów; osłabienie reakcji makrofagów na czynnik hamujący migrację makrofagów; zmniejszenie reaktywności limfocytów i komórek na mediatory reakcji zapalnej oraz zahamowanie proliferacji fibroblastów.

**Rozród:** Działanie teratogenne we wczesnym stadium ciąży. Podanie w późniejszym etapie ciąży może wywołać poród u koni oraz przeżuwaczy (rzadziej natomiast u psów i kotów).

**Narząd wzroku:** Długotrwałe stosowanie może powodować wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego oraz jaskrę, zaćmę i wytrzeszcz oczu.

**Dojrzewanie/wzrost:** Czynnik hamujący wzrost u młodych zwierząt (stosowanie glikokortykosteroidów u młodych i rosnących zwierząt może spowalniać ich rozwój).

**Układ odpornościowy:** Obniżenie poziomu krążących limfocytów T; zahamowanie limfokin; zahamowanie migracji neutrofilii, makrofagów oraz monocytów; zmniejszenie produkcji interferonu oraz zahamowanie fagocytozy i chemotaksji. Glikokortykosteroidy mogą również przejawiać działanie antagonistyczne względem układu dopełniacza oraz maskować objawy kliniczne zakażenia przy zmniejszeniu liczby komórek tucznych, stłumieniu syntezy histaminy oraz zmniejszeniu ilości komórek efektorowych typu 1 w surowicy (bazofile). W efekcie dochodzi do immunosupresji oraz wzrostu podatności na zakażenia (np. układu moczowego).

Parametry monitorowane w trakcie leczenia glikokortykosteroidami
Masa ciała, łaknienie
Obrzęki
Poziom elektrolitów w surowicy i/lub w moczu
Białko całkowite, albuminy

Poziom glukozy we krwi
Enzymy wątrobowe
Wzrost i rozwój u młodych zwierząt
Test stymulacji ACTH (jatrogeny zespół Cushinga)

Glikokortykosteroidy to leki o niezwykle silnym działaniu przeciwzapalnym, które mogą powodować stłumienie objawów zakażeń ostrych i przewlekłych oraz procesów chorobowych tła immunologicznego jak i nieimmunologicznego. Bardzo ważny jest efekt stabilizacji błon, który dotyczy niemalże wszystkich błon biologicznych. Dochodzi, więc do zahamowania zjawiska degranulacji i uwalniania mediatorów zapalnych oraz zmniejszenia przepuszczalności naczyń włosowatych i procesów wysiękowych. Kolejny mechanizm związany jest z szybkim zahamowaniem cyklooksygenazy i tym samym syntezy prostaglandyn. Wtórnie, po upływie kilku godzin, pojawia się dodatkowa blokada kaskady reakcji szlaku kwasu arachidonowego, której wczesne przerwanie skutkuje nie tylko zahamowaniem syntezy prostaglandyn, lecz również leukotrienów. Te substancje odgrywają ważną rolę w obturacyjnych alergicznych chorobach układu oddechowego, gdyż przyczyniają się do skurczu oskrzelowych naczyń krwionośnych.

Przeciwwskazania	
Układowe zakażenia grzybicze	Gruźlica
Zakażenia wirusowe	Owrzodzenie żołądka i jelit
Owrzodzenie rogówki	Nużycza
Podania domięśniowe (jednocześnie idiopatyczna małopłytkowość)	Choroba Cushinga

### Glikokortykosteroidy a testy alergiczne

U kotów z astmą alergiczną zaleca się zaprzestać podawania **wziewnych glikokortykosteroidów** na dwa tygodnie przed wykonaniem śródskórnych testów alergicznych (Chang i wsp., 2011).

Reedy (1997) zaleca zachowanie odstępu, co najmniej 6-8 tygodni przy stosowaniu **glikokortykosteroidów w formie wstrzyknięć**. Clarke i wsp. (2000) wykazali, że u psów długotrwałe leczonych glikokortykosteroidami, u

których stwierdzono wynik ujemny w teście ALLERCEPT® (receptor  $F_{c\epsilon}$ ), uzyskano wynik dodatni po przerwaniu terapii tymi lekami. W przypadku **stosowania glikokortykosteroidów drogą doustną** oraz ich wpływu na wyniki testów alergicznych, Kunkle (1994) wykazał, że podawanie psom prednizonu w dawce 1 mg/kg raz dziennie przez okres 4-6 tygodni powodowało znaczące osłabienie reakcji w testach śródskórnych. W innych badaniach dowiedziono, że prednizon jak również cetyryzyna wyraźnie wpływały na przebieg testów śródskórnych powodując stłumienie odczytywanych w nich reakcji. Podawanie kortyzonu drogą doustną istotnie zmniejsza poziom IgE w surowicy (Schiessl i wsp., 2011). Zachowanie okresu karencji jest również wskazane przy stosowaniu **glikokortykosteroidów miejscowo na skórę oraz preparatów do uszu zawierających kortyzon**. W jednym z badań stosowano lotion zawierający 1% hydrokortyzon (ResiCORT® Virbac) raz dziennie przez trzy dni i po leczeniu stwierdzono osłabienie reakcji w alergicznych testach śródskórnych (Rivierrel, 2000). W innym badaniu (Bizikova, 2010) oceniano wpływ podawanego miejscowo sprayu zawierającego aceponian hydrokortyzonu (Cortavance® Virbac) na przebieg i wyniki testów alergicznych. Tenże preparat zmniejszyła nasilenie reakcji w testach śródskórnych oraz przy długotrwałej terapii powodował zanik skóry we wszystkich leczonych miejscach. Stąd też zaleca się przerwać stosowanie takich preparatów przynajmniej na dwa tygodnie przed planowanym wykonaniem testów.

Leczenie z zastosowaniem preparatu Otomax® (roztwór do uszu zawierający betametazon) dwa razy dziennie przez 2 tygodnie prowadziło do znaczącego osłabienia reakcji w teście śródskórnym wykonanym u 8 psów (Ginel, 2007).

Mimo iż w różnych badaniach podaje się odmienne okresy zaprzestania podawania leków steroidowych, przeciwhistaminowych oraz cyklosporyny, dział Laboklin ds. alergii zaleca, w oparciu o nasze wieloletnie doświadczenia kliniczne i laboratoryjne, następujące okresy wycofania leków przed przystąpieniem do wykonywania testów alergicznych:

Preparat	Okres zaprzestania podawania leku
Doustne glikokortykosteroidy	6-8 tygodni
Glikokortykosteroidy w iniekcjach/o przedłużonym	12 tygodni

czasie uwalniania	
Glikokortykosteroidy stosowane miejscowo/na skórę/do uszu	2 tygodnie
Leki przeciwhistaminowe	Tylko przy testach śródskórnych – minimum 10 dni
Leki uspokajające	Tylko przy testach śródskórnych – minimum 2 dni
Cyklosporyna	Brak wskazań*

\*Według danych dostępnych w literaturze zachowanie takiego okresu nie jest konieczne. Jednakże podaje się, że u niektórych zwierząt może dochodzić do zmniejszenia produkcji przeciwciał i tym samym pojawienia się wyników fałszywie ujemnych. Zalecamy więc przyjęcie takiego samego okresu, jak przy glikokortykosteroidach podawanych doustnie.

Rozpoznanie alergii stawia się w oparciu o objawy kliniczne oraz informacje z wywiadu, a alergeny będące jej przyczyną identyfikuje się za pomocą odpowiednich testów w celu unikania ekspozycji na czynniki uczulające bądź wprowadzenia swoistej immunoterapii. Należy zatem przestrzegać odpowiedniego okresu zaprzestania podawania leków, aby uzyskać jak najlepsze wyniki testów, a przed rozpoczęciem każdego leczenia z zastosowaniem glikokortykosteroidów wskazane jest, gdy tylko jest to możliwe, pobrać krew do badań.

Surowicę dobrej jakości można przechowywać w warunkach chłodniczych przez kilka tygodni, natomiast zamrożoną przez okres kilku miesięcy.

Test alergiczny wykonywany w okresie karencji po zaprzestaniu podawania glikokortykosteroidów można uznać za wiarygodny, jeśli jego wyniki są dodatnie (może jednak zaistnieć konieczność przyjęcia wyższego stopnia nasilenia reakcji). W przypadku wyników ujemnych, nie można ocenić, czy są one rzeczywiście ujemne czy też fałszywie ujemne z powodu wpływu glikokortykosteroidów na przebieg testu i w takiej sytuacji zaleca się ponowne przeprowadzenie badania po upływie zalecanego okresu karencji.