



П. ДЖ. НИКОЛОФФ СТЕРОИДНЫЙ ПРОТОКОЛ

В ПАРТНЕРСТВЕ С



ОБЗОР ПРОТОКОЛА ПРИЕМА СТЕРОИДОВ П. ДЖ. НИКОЛОФФА

У пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна, принимающих глюкокортикоиды (ГК) (включая преднизон, преднизолон, дефлазакорт и ваморолон), существует риск подавления функции надпочечников. Это означает, что их организм не может адекватно вырабатывать кортизол во время стресса. Всем пациентам, принимающим стероиды, необходим план стресс-дозирования ГК при заболеваниях, травмах или хирургических вмешательствах, а также необходимо соблюдать тщательно разработанный график постепенного снижения дозы при уменьшении или отмене приема стероидов в целях предотвращения потенциально жизнеугрожающих осложнений.

Главное, что следует помнить:

- **Риск развития надпочечниковой недостаточности:** прием стероидов в высоких дозах продолжительностью более двух недель может подавлять секрецию эндогенных гормонов стресса, что чревато развитием надпочечниковой недостаточности.
- **Выявление симптомов надпочечниковой недостаточности:** своевременное выявление симптомов надпочечниковой недостаточности на фоне терапии стероидами имеет важное клиническое значение. При отсутствии адекватного лечения это состояние может привести к развитию жизнеугрожающего осложнения – надпочечниковому кризу.
- **Почему важен план стресс-дозирования:** всем, кто принимает стероиды в течение длительного времени, необходим план «стресс-дозирования» для увеличения дозы стероидов во время физиологической нагрузки, такой как болезнь, травма или хирургическое вмешательство.
- **Постепенное безопасное снижение дозы стероидов:** при приеме высоких доз стероидов продолжительностью более двух недель, дозу следует снижать постепенно под контролем врача. Это называется постепенным снижением дозы стероидов. Резкое прекращение терапии недопустимо.
- **Меры предосторожности в период снижения дозы и отмены стероидов:** даже если вы постепенно снижаете дозу стероидов или прекращаете их приём, вам всё равно могут потребоваться стресс-дозы стероидов во время болезни или травмы. Это будет необходимо до тех пор, пока ваш лечащий врач не подтвердит, что ваш организм снова вырабатывает гормоны стресса на уровне нормы.
- **Смена стероидных препаратов:** при переходе с одного стероидного препарата на другой требуется разработка индивидуального плана профилактики надпочечниковой недостаточности.

Ключевые положения базируются на 6 важнейших концепциях, изложенных в стероидном протоколе П. Дж. Николоффа.

1. Пациенты, принимающие ежедневно супрафизиологические дозы ГК более двух недель, подвержены высокому риску угнетения функции надпочечников.
2. Признаки и симптомы надпочечниковой недостаточности часто неспецифичны и могут развиваться только в условиях повышенного физиологического стресса.
3. Все пациенты, постоянно принимающие супрафизиологические дозы ГК, должны иметь план приема стероидов при умеренном и сильном физиологическом стрессе.
4. При необходимости снижения дозы или отмене ГК необходимо постепенно снижать их дозу у пациентов, получавших супрафизиологические дозы глюкокортикоидов в течение более 2 недель.
5. Пациентам, постепенно снижающим дозу ГК (ваморолон, дефлазакорт, преднизон или преднизолон) или принимающим физиологические (поддерживающие) дозы глюкокортикоидов, необходимо продолжать принимать стресс дозы стероидов в периоды повышенного физиологического стресса до подтверждения восстановления гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси.
6. При переходе с одного режима приема глюкокортикоидов на другой необходимо соблюдать осторожность для снижения риска развития надпочечниковой недостаточности или синдрома отмены.



Об этом документе:

Настоящий документ предназначен для пациентов с мышечной дистрофией, получающих лечение глюкокортикоидами (ГК), включая мышечную дистрофию Дюшенна (МДД), мышечную дистрофию Беккера, женщин с манифестным носительством, и пациентов с X-сцепленной кардиомиопатией (собирательная аббревиатура МДД/Б). В настоящем документе ГК определяется как стероид, оказывающий физиологическое действие через глюкокортикоидные рецепторы. В настоящее время для лечения пациентов с МДД/Б используются преднизон, преднизолон, дефлазакорт и вamorолон. Стандартные схемы ежедневного приема ГК, используемые для лечения МДД/Б, вызывают подавление функции надпочечников у большинства пациентов, в то время как интермиттирующий режим дозирования ГК может с меньшей вероятностью вызывать подавление функции надпочечников. Однако, поскольку подавление функции надпочечников представляет угрозу для жизни, все пациенты с МДД/Б, принимающие ГК, в том числе в интермиттирующем режиме, считаются подверженными риску развития надпочечниковой недостаточности и нуждаются в превентивном подходе к их ведению.

Угнетение функции надпочечников — это ятрогенное, потенциально опасное для жизни состояние, вызванное длительным воздействием супрафизиологических доз ГК. Супрафизиологические дозы ГК — это дозы, превышающие уровень суточной продукции эндогенного кортизола. Своевременная диагностика и лечение надпочечниковой недостаточности может предотвратить связанные с данным состоянием заболеваемость и смертность.

Цель настоящего документа — помочь медицинским работникам, осуществляющим лечение и уход за пациентами с МДД/Б, в профилактике осложнений, связанных с подавлением функции надпочечников, вызванной приемом ГК, включая надпочечниковую недостаточность, надпочечниковый криз и синдром отмены ГК. Для получения дополнительной информации о ГК и угнетении функции надпочечников посетите страницу программы Родительского Проекта по Мышечной Дистрофии (PPMD) по стероидной помощи по адресу www.parentprojectmd.org/steroids.

В этой обновленной версии 2025 года представлен подход к лечению надпочечниковой недостаточности у лиц с МДД/Б, получающих как традиционные (преднизон, преднизолон, дефлазакорт), так и новые ГК (вamorолон). Вamorолон, впервые одобренный для лечения МДД в 2023 году в Соединенных Штатах и Европейском союзе, является новым синтетическим ГК, сохраняющим противовоспалительные свойства классических ГК (т. е. преднизолон, преднизона и дефлазакарта), разработанный с целью минимизации побочных эффектов путем разграничения трансрепрессии (противовоспалительного действия) и трансактивации (побочных эффектов, связанных с транскрипцией генов). Важно отметить, что вamorолон вызывает центральную надпочечниковую недостаточность по тому же механизму, что и классические ГК. Однако, в отличие от классических ГК, вamorолон также является антагонистом минералокортикоидных рецепторов. Это уникальное свойство может иметь важные последствия для клинической практики.

Этот документ основан на доказательных исследованиях и экспертных клинических заключениях [последние получены в рамках международного консорциума по оптимизации лечения эндокринной и костной системой при мышечной дистрофии Дюшенна («OPTIMIZE DMD»)]. Он базируется на шести важных концепциях, которые в совокупности определяют современные передовые методы лечения надпочечниковой недостаточности у пациентов с МДД/Б, получающих лечение ГК:

- **Пациенты, принимающие ежедневно супрафизиологические дозы глюкокортикоидов более двух недель, подвержены высокому риску подавления функции надпочечников.**
- **Признаки и симптомы надпочечниковой недостаточности часто неспецифичны и могут развиваться только в условиях повышенного физиологического стресса.**
- **Все пациенты, постоянно принимающие супрафизиологические дозы ГК, должны иметь план приема стероидов при умеренном и тяжелом физиологическом стрессе.**
- **При необходимости снижения дозы или отмены стероидов у пациентов, получавших супрафизиологические дозы более 2 недель, необходимо постепенное снижение дозы ГК.**

- Пациентам, постепенно снижающим дозу глюкокортикоидов (ваморолона, дефлазакорта, преднизона или преднизолона) или принимающим физиологические (поддерживающие) дозы глюкокортикоидов, необходимо продолжать принимать стресс-дозы в периоды повышенного физиологического стресса до подтверждения восстановления гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси.
- При переходе с одного режима приема глюкокортикоидов на другой необходимо соблюдать осторожность для снижения риска развития надпочечниковой недостаточности/синдрома отмены.

Здесь также приведены подробные примеры лечения надпочечниковой недостаточности. Однако следует признать, что клиническая практика в мире существенно различается. В связи с этим шесть важных концепций, предложенных в настоящем документе, призваны послужить основой для лечения пациентов с надпочечниковой недостаточностью. Примеры клинических стратегий приведены для того, чтобы помочь врачам применять эти принципы; но они не ставят целью заменить существующие местные протоколы лечения надпочечниковой недостаточности. По возможности настоятельно рекомендуется включить эндокринолога в состав команды по оказанию помощи пациенту с МДД/Б или в состав команды по разработке местных протоколов лечения.

Важная концепция № 1: пациенты, принимающие ежедневно супрафизиологические дозы глюкокортикоидов в течение более двух недель, подвержены высокому риску развития надпочечниковой недостаточности.

- В норме гипоталамус секретирует кортиколиберин, который стимулирует гипофиз к секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ). АКТГ, в свою очередь, стимулирует синтез кортизола (эндогенного глюкокортикоида) корой надпочечников в объёме приблизительно 8–10 мг/м² площади поверхности тела (ППТ) в сутки в эквивалентах энтерального гидрокортизона (также известного как физиологическая/ базальная секреция).
- В условиях физиологического стресса (интеркуррентное заболевание, травма, хирургическое вмешательство) секреция кортизола значительно увеличивается (в три и более раз по сравнению с поддерживающим уровнем).
- Все стандартные схемы ежедневного приема ГК, используемые для лечения МДД/Б (таблица 1), могут подавлять гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую (ГГН) ось, что ведет к ятрогенному подавлению функции надпочечников, форме надпочечниковой недостаточности, которая может привести к серьёзным заболеваниям и даже смерти из-за недостатка кортизола в периоды повышенного физиологического стресса.
- Без адекватного стресс-дозирования подавление функции надпочечников может привести к надпочечниковой недостаточности, которая чревата развитием жизнеугрожающего надпочечникового криза. Он характеризуется рвотой, изменением психического состояния, сердечно-сосудистым коллапсом и/или гипогликемией в условиях умеренного или сильного физиологического стресса.

Таблица 1. Начальные дозы глюкокортикоидов, обычно используемые для лечения мышечной дистрофии Дюшенна и других дистрофинопатий (МДД/Б)

Глюкокортикоид	Дозы, применяемые для лечения МДД/Б
Преднизолон	0,75 мг/кг/сут (стандартная максимальная доза 40 мг) ¹
Преднизон	0,75 мг/кг/сут (стандартная максимальная доза 40 мг) ¹
Дефлазакорт	0,9 мг/кг/сут (стандартная максимальная доза 36 мг) ¹
Ваморолон	6 мг/кг/сут ² (максимальная доза 300 мг в США, 240 мг в ЕС)

¹ Максимальная доза не указана в инструкции по применению и может варьироваться в каждом конкретном случае по усмотрению лечащего врача.

² Рекомендуемая доза при умеренной печеночной недостаточности составляет 2 мг/кг/сут (максимальная доза 100 мг/сут); умеренная печеночная недостаточность усиливает воздействие ваморолонa. Данных для определения дозировки ваморолонa у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью нет.

Сокращения: МДД/Б — мышечная дистрофия Дюшенна и Беккера и другие дистрофинопатии; ЕС — Европейский союз; США — Соединенные Штаты Америки.

Важная концепция №2: признаки и симптомы надпочечниковой недостаточности часто неспецифичны и могут развиваться только в условиях повышенного физиологического стресса.

- Все пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах надпочечниковой недостаточности **ДО** или **ВО ВРЕМЯ** начала терапии ГК (см. таблица 2). Информирование пациентов следует повторять как минимум ежегодно, пока продолжается терапия ГК.
- Все пациенты, получающие терапию ГК, должны быть проинформированы о недопустимости самостоятельной отмены или пропуска доз препарата, поскольку это может спровоцировать симптомы надпочечниковой недостаточности и развитие криза. Пропущенную дозу можно принять в любое время в течение того дня, когда эта доза должна была быть принята.
- Синдром отмены ГК отличается от надпочечниковой недостаточности. Хотя симптомы синдрома отмены ГК могут напоминать надпочечниковую недостаточность, они не представляют угрозы для жизни. Симптомы синдрома отмены ГК могут возникать во время постепенного снижения дозы ГК даже на фоне приема высоких доз препаратов, а также при переходе с одного ГК или режима его приема на другой.

Таблица 2: Признаки и симптомы надпочечниковой недостаточности, вызванной глюкокортикоидами (ГК)

Симптомы надпочечниковой недостаточности, вызванной ГК ¹	Признаки надпочечниковой недостаточности, вызванной ГК ¹
Анорексия	Гипотония
Тошнота/рвота	Гипогликемия
Недомогание	Тахикардия или брадикардия
Слабость или усталость	Лихорадка ²
Головная боль	
Боль в животе	
Миалгия/артралгия	
Психиатрические симптомы (спутанность сознания, делирий, дезориентация)	
Потеря двигательных навыков (не соответствующая обычному состоянию)	

¹ Симптомы отмены ГК могут имитировать симптомы надпочечниковой недостаточности. Следует отметить, что наличие всех симптомов и/или признаков не является обязательным. Артериальная гипотензия и гипогликемия, как правило, не характерны для синдрома отмены.

² Лихорадка является нетипичным признаком надпочечниковой недостаточности. При наличии лихорадки необходимо провести обследование для выявления её причины и проводить соответствующее лечение.

Важная концепция №3: все пациенты, постоянно принимающие супрафизиологические дозы глюкокортикоидов, должны иметь план приема стероидов при умеренном и тяжелом физиологическом стрессе.

- Супрафизиологические дозы ГК – это дозы, которые превышают суточную (поддерживающую/естественную) дозу эндогенного кортизола. Для стресс-дозирования могут применяться только те ГК, которые обладают свойствами агониста минералокортикоидных рецепторов и имеют пролонгированное действие, **таблица 3**.
- Дополнительные дозы ГК (так называемые стресс дозы стероидов) необходимо применять во время повышенного физиологического стресса, включая болезнь, несчастный случай/травму или хирургическое вмешательство для предотвращения жизнеугрожающих последствий. Примеры умеренного и тяжёлого физиологического стресса приведены в **таблице 4**. Примеры схем применения стероидов при стрессе приведены в **таблицах 5 и 6**.

Таблица 3. Поддерживающие дозы и рекомендации по стресс-дозированию глюкокортикоидами при мышечной дистрофии Дюшенна и других дистрофинопатиях

Глюкокортикоид	Используется для лечения МДД/Б	Поддерживающая доза ¹	Период полувыведения (часы) ²	Активность в отношении глюкокортикоидных рецепторов	Активность в отношении минералокортикоидных рецепторов	Подходит для защиты от стресса ³
Гидрокортизон	НЕТ	8-10 мг/м ² /сут	3	Агонист	Агонист	ДА
Преднизон	ДА	2-3 мг/м ² / сут	6.2	Агонист	Агонист	ДА
Преднизолон	ДА	2-3 мг/м ² / сут	6.2	Агонист	Агонист	ДА
Дефлазакорт	ДА	2,6 мг/м ² / сут ⁴	1.1-1.9	Агонист	Слабый агонист	НЕИЗВЕСТНО ⁵
Ваморолон	ДА	Неизвестно	2	Агонист	Антагонист	НЕТ

¹ Выражается в мг/м² площади поверхности тела (ППТ)/сут. Существует несколько формул для расчёта ППТ, рекомендуется использовать формулу, используемую в местной электронной медицинской карте или в медицинской практике. ППТ также можно рассчитать только по весу: (вес (кг) × 4) + 7/(вес (кг) + 90)

² С клинической точки зрения считается, что препарат выводится из организма через 4–5 периодов полувыведения.

³ См. таблицы 5 и 6 для получения подробной информации о дозировании в условиях стресса.

⁴ Оценки основаны на исторически принятых коэффициентах пересчёта и должны рассматриваться лишь в качестве ориентира. Дефлазакорт не рекомендуется для заместительной поддерживающей терапии.

⁵ Недостаточно данных для определения дозы или частоты приема при стрессе. Используйте с осторожностью.

Сокращения: МДД/Б, мышечная дистрофия Дюшенна и Беккера и другие дистрофинопатии.

Таблица 4: Показания и примеры дозирования стероидов при умеренном и сильном стрессе в дополнение к обычному режиму приема глюкокортикоидов

Ситуация	Рекомендации по стресс дозированию стероидов 1,2 Дозы см. в таблицах 5 и 6.	Продолжительность стресс дозирования
Легкое заболевание: • Примеры: легкая простуда/насморк без температуры; чувствует себя достаточно хорошо, чтобы посещать школу, работу или другие мероприятия	Без изменений	Неприменимо
Небольшая травма: • Примеры: закрытый перелом пальца, ссадины, ушибы; незначительная боль или её отсутствие служат ориентиром для назначения стресс-дозы	Без изменений	Неприменимо
Заболевания средней тяжести: • Заболевания, из-за которых ребенок не может ходить в школу, а взрослый — на работу • Примеры включают лихорадку, сильную простуду с усталостью, легкую диарею, легкую рвоту (и возможность удерживать лекарства при энтеральном приеме)	Гидрокортизон каждые 6-8 ч. энтерально или преднизон/преднизолон каждые 12 ч. энтерально	До выздоровления + 24 ч.
Травма средней тяжести: • Пример: перелом руки или ноги или острый симптоматический перелом позвонка, не нарушающий целостность кожных покровов	Гидрокортизон каждые 6-8 часов энтерально или преднизон/преднизолон каждые 12 ч. энтерально	До исчезновения острой боли или завершения лечения травмы

Тяжелая болезнь <ul style="list-style-type: none"> • Неукротимая рвота и невозможность приёма препаратов для стресс-дозирования • Тяжелая диарея, которая может отрицательно повлиять на всасывание • Снижение уровня сознания или трудности с пробуждением ото сна 	Гидрокортизон внутримышечно и необходимость обращения в отделение неотложной помощи и/или звонок в службу экстренной помощи	Вариабельный, индивидуальный курс
Тяжелая травма или ушиб: <ul style="list-style-type: none"> • Примеры: автомобильная авария, перелом с повреждением кожи, любая травма, приведшая к потере сознания 	Гидрокортизон внутримышечно и необходимость обращения в отделение неотложной помощи и /или звонок в службу экстр.помощи	Вариабельный, индивидуальный курс
Малое хирургическое вмешательство: <ul style="list-style-type: none"> • Примеры: процедуры под местной анестезией или с применением седации лёгкой/умеренной степени без потери сознания 	Рекомендуемые режимы: Гидрокортизон каждые 6-8 ч. энтерально или преднизон/преднизолон каждые 12 ч. энтерально Решение о стресс дозировании принимается с учетом сложности процедуры и анамнеза пациента	24 ч. после процедуры
Крупные хирургические вмешательства: <ul style="list-style-type: none"> • Процедуры под общим наркозом 	Ввести гидрокортизон внутривенно перед проведением общего наркоза и предоставить план стресс-дозирования команде анестезиологов. Продолжить внутривенное введение ГК в случае, если пациент не может возобновить энтеральный приём ГК после операции	Вариабельный, индивидуальный курс
Инфузии бисфосфонатов: <ul style="list-style-type: none"> • Рекомендуются при признаках/симптомах острой фазы ответа (ОФО); лихорадке, тошноте, миалгии, боли в костях • Рассмотрите возможность эмпирического стресс-дозирования при первых инфузиях, когда риск развития ОФО наиболее высок • Необходимость эмпирического стресс-дозирования при последующих инфузиях определяется по реакции на первоначальное введение; должно всегда назначаться при развитии симптомов ОФО 	Гидрокортизон каждые 6-8 ч. энтерально или преднизон/преднизолон каждые 12 ч. энтерально	До исчезновения признаков и симптомов ОФО + 24 ч.

¹ Гидрокортизон назначается в дополнение к обычной дозе дефлазакорта или ваморолон. Дозы преднизона /преднизолон, применяемые при МДД/Б, обычно превышают дозы стероидов, необходимые при стрессе. В этих случаях обычную дозу преднизона/преднизолон (применяемые при МДД/Б) можно разделить на две равные дозы с интервалом в 12 ч. Данных для определения оптимальной дозы и частоты применения дефлазакорта при стресс дозировании недостаточно.

² Информацию о специфических для учреждения практиках следует разрабатывать совместно с местным экспертом (эндокринологом), если таковой имеется.

Сокращения: в/м, внутримышечно.

- Все пациенты должны иметь план приема стероидов при стрессе для использования дома и в больнице ДО или ВО ВРЕМЯ начала применения ГК для лечения МДД/Б. Это включает в себя план лечения умеренного (**таблица 5**) и тяжелого (**таблица 6**) физиологического стресса.
- Гидрокортизон, преднизон и преднизолон подходят для стресс-дозирования, поскольку они являются агонистами как глюкокортикоидных, так и минералкортикоидных рецепторов, **таблица 3**.
- Гидрокортизон вводится каждые 6–8 ч. при умеренном стрессе в дополнение к обычной лечебной дозе ГК при МДД/Б.

- Преднизон и преднизолон — более мощные и длительно действующие ГК, которые назначаются каждые 12 ч. при умеренном стрессе. В большинстве случаев дозы преднизона/ преднизолона, используемые при МДД/Б, превышают дозы, применяемые в случае стресса. В этих случаях обычную дозу преднизона/преднизолона, используемую при МДД/Б, можно разделить на две равные дозы с приемом с интервалом в 12 ч.
- Дефлазакорт имеет более короткий период полувыведения по сравнению с гидрокортизоном и преднизолоном/преднизолоном. **Оптимальная доза и частота для стресс-дозирования дефлазакортом не известны.**
- **Ваморолон нельзя использовать для стресс дозирования**, поскольку он является антагонистом минералокортикоидных рецепторов и гипотетически может усугубить риск гипотонии во время надпочечникового криза.
- Для лечения тяжелого физиологического стресса и в случаях постоянной рвоты или сильной диареи требуется внутримышечное (в/м) или внутривенное (в/в) введение гидрокортизона, **таблица 6.**
- Пациентам следует рекомендовать носить медицинский идентификационный браслет или повязку на шею с надписью «стероидозависимость». Также следует носить с собой бумажную и/или электронную карточку с описанием плана приема стероидов при стрессе.
- Надпочечниковая недостаточность должна быть отмечена в электронной медицинской карте пациента, а план приема стероидов при стрессе должен быть четко документирован для использования врачом или медицинским персоналом.

Стресс-дозирование стероидов при умеренном стрессе:

- В случаях умеренного физиологического стресса следует применять гидрокортизон или преднизон/преднизолон энтерально, как указано в **таблице 4.**
- Стрессовые дозы гидрокортизона или преднизона/преднизолона могут быть рассчитаны по ППТ (m^2) или по весу (kg). ППТ предпочтительнее, поскольку это дает более точный расчет, но это не всегда практично. Рекомендуемые стрессовые дозы стероидов приведены в **таблице 5** в зависимости от ППТ и веса.
- Если дозы преднизона/преднизолона, применяемые при лечении МДД/Б превышают дозы стероидов, необходимые при стрессе (**таблица 5**), обычную дозу преднизона/преднизолона, используемую при МДД/Б, можно разделить на две равные дозы, принимаемые с интервалом в 12 ч.

Таблица 5: Дозы стероидов при умеренном стрессе в зависимости от площади поверхности тела (ППТ)² или веса (энтерально, через рот или желудочно-кишечный зонд)¹

Дозирование в зависимости от ППТ		
	Гидрокортизон	Преднизон или Преднизолон ²
Все пациенты	30–50 мг/м ² /сут, разделенные на прием каждые 6–8 ч Максимальная доза 15 мг каждые 6–8 ч	8–12 мг/м ² /сут, разделенные на прием каждые 12 ч Максимальная доза 7,5 мг каждые 12 ч ³
Дозирование в зависимости от веса		
Вес тела	Гидрокортизон	Преднизон или Преднизолон ²
от 10 до 25 кг	5 мг каждые 6–8 ч	2,5 мг каждые 12 ч
от 26 до 50 кг	10 мг каждые 6–8 ч	5 мг каждые 12 ч
>50 кг	15 мг каждые 6–8 ч	7,5 мг каждые 12 ч

¹ Выбор между гидрокортизоном, преднизоном или преднизолоном осуществляется по усмотрению врача и с учётом предпочтений пациента/семьи. При необходимости использования жидкой формы препарата следует уточнить в местной аптеке срок годности при хранении и проинформировать пациента/семью о необходимой частоте пополнения запаса лекарства.

² Если дозы преднизона/преднизолона при терапии МДД/Б превышают дозы, необходимые для стресс-дозирования при лечении состояния стресса, обычную дозу преднизона/преднизолона при МДД/Б можно просто разделить на две равные дозы, принимаемые с интервалом в 12 ч.

³ Максимальная доза применима только в дополнение к обычной дозе стероидов, принимаемых при МДД/Б.

Дозирование стероидов при сильном стрессе:

- В периоды тяжелого физиологического стресса требуется внутримышечное (в/м) или внутривенное (в/в) введение гидрокортизона, как указано в **таблице 4**.
- Стандартная начальная доза при сильном стрессе составляет 100 мг/м² ППТ (максимум 100 мг), **таблица 6**. Если площадь поверхности тела неизвестна, целесообразно назначать дозировку, учитывающую возраст.
- При сохраняющемся физиологическом стрессе или неспособности переносить энтеральное введение ГК может потребоваться постоянное внутривенное введение гидрокортизона из расчета 50–100 мг/м²/сут, каждые 4–6 ч.
- Для стресс-дозирования гидрокортизона можно рассмотреть возможность непрерывного введения, согласно существующей в учреждении практике, **таблица 7**.
- При критическом состоянии необходимо измерить уровень глюкозы в крови и артериальное давление. Гипогликемию и/или гипотонию следует корректировать в соответствии со стандартными клиническими протоколами.

Таблица 6: Дозы стероидов при сильном стрессе в зависимости от площади поверхности тела (ППТ) или возраста¹

Дозирование в зависимости от ППТ	
	гидрокортизон в/м или в/в
Все пациенты	100 мг/м ² (максимальная доза 100 мг)
Дозирование в зависимости от возраста	
Возраст	гидрокортизон в/м или в/в
< 1 года	25 мг
1-5 лет	50 мг
6 лет	100 мг

¹. Указана начальная доза. В случае сохраняющегося физиологического стресса или непереносимости энтеральных ГК может потребоваться постоянное внутривенное введение гидрокортизона в дозах 50–100 мг/м²/сут, с интервалами 4–6 ч.

Сокращения: в/м – внутримышечно; в/в – внутривенно.

Таблица 7: Скорость непрерывной внутривенной инфузии гидрокортизона в зависимости от веса в качестве альтернативы прерывистым дозам при сильном стрессе

Вес	Общая суточная доза	Скорость инфузии гидрокортизона ¹
< 10 кг	24 мг	1 мл/ч
10,1–20 кг	48 мг	2 мл/ч
20,1–40 кг	96 мг	4 мл/ч
40,1–70 кг	144 мг	6 мл/ч
Более 70 кг	192 мг	8 мл/ч

¹ Инфузия гидрокортизона для внутривенного введения, приготовленная из 50 мг гидрокортизона в 50 мл 0,9% раствора хлорида натрия (1 мг/мл)

Сокращения: в/м – внутримышечно; в/в – внутривенно.

Важная концепция №4: при необходимости снижения дозы или отмены ГК у пациентов, получавших супрафизиологические дозы более 2 недель, необходимо постепенное снижение дозы ГК

- Быстрое снижение или резкая отмена ГК могут спровоцировать синдром отмены, надпочечниковую недостаточность или криз.
- Постепенное снижение дозы ГК перед отменой может снизить риск надпочечниковой недостаточности, хотя и не предотвращает его полностью.
- Перед началом снижения дозы ГК пациенты должны быть повторно проинформированы о признаках и симптомах надпочечниковой недостаточности, включая синдром отмены и криз.
- Необходимо продолжать прием стероидов в стрессовых дозах в периоды повышенного физиологического стресса вовремя снижения дозы ГК и до тех пор, пока восстановление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси не будет подтверждено утренним тестом на кортизол или стимуляцию АКТГ, **таблица 8, шаг 3**

Подход к постепенному снижению дозы глюкокортикоидов. Не существует достаточно данных в поддержку какого-либо конкретного подхода к постепенному снижению дозы ГК. Могут существовать протоколы постепенного снижения дозы ГК, разработанные учреждениями или регулирующими органами, с которыми следует ознакомиться, если они доступны, для соблюдения местных нормативных требований и клинической практики.

- На случай отсутствия местных рекомендаций приводим пример протокола постепенного снижения дозы ГК (**таблица 8**).
 - В этом примере дозы ГК сначала постепенно снижаются с терапевтической до «тройной поддерживающей» дозы (т.е. в три раза больше поддерживающей дозы), как указано в **таблице 8** и **таблице 9**.
 - Дозы ГК постепенно снижаются до тройной поддерживающей дозы, чтобы обеспечить покрытие стероидами при стрессе, в ожидании участия эндокринолога (при его наличии), который может контролировать процесс снижения дозы.
 - Как правило, снижение до «тройной поддерживающей» дозы контролируется лечащим специалистом по нервно-мышечным заболеваниям (при необходимости с консультацией эндокринолога) и может потребовать индивидуального подхода в зависимости от конкретной клинической ситуации.
 - Может потребоваться более быстрое снижение дозы для пациентов с симптомами непереносимой токсичности ГК, такими как нарушение настроения, повышенное внутриглазное давление или чрезмерное увеличение веса. Может потребоваться более медленное снижение дозы, если наблюдается мышечная слабость или усиливаются другие симптомы МДД/Б по мере снижения дозы ГК или если пациент по иным причинам не переносит постепенное снижение дозы.
 - Пациентам, которые чувствуют себя плохо во время снижения дозы ГК, следует вернуться к последней дозе и схеме приема, при которых они чувствовали себя хорошо и оставаться на этой дозе до нормализации состояния, а затем возобновить снижение дозы в более медленном темпе.
- После снижения дозы ГК до «тройной поддерживающей» следует проконсультироваться с эндокринологом, при его наличии, для определения дальнейшей тактики лечения, включая снижение дозы до «поддерживающей» (**таблицы 9 и 10**) и оценку восстановления гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси.
- При отсутствии эндокринолога возможный подход к постепенному переходу дозы от «тройной поддерживающей» к «поддерживающей дозе» представлен в **шаге 2 таблицы 8**.
- Существуют значительные различия в клинической практике при оценке гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси.
- Приемлемые подходы включают оценку уровня кортизола в крови утром ИЛИ проведение теста на стимуляцию АКТГ спустя как минимум 24 ч. после приема всех ГК, **шаг 3 таблицы 8**. Недостаточно доказательств для определения преимуществ какого-либо одного подхода над другими.
- **План дозирования стероидов при стрессе следует осуществлять до подтверждения восстановления гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси.**

Таблица 8: Пример подхода к постепенному снижению дозы глюкокортикоидов (ГК) и тест на восстановление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО)*

* Для определения наличия утвержденного руководства по снижению дозы ГК рекомендуется обратиться в местное медицинское учреждение или к эндокринологу.

Шаг 1: Постепенное снижение дозы ГК с лечебной дозы для МДД/Б до «тройной поддерживающей» дозы¹	
<ul style="list-style-type: none"> Обычно курируется лечащим врачом-специалистом по нервно-мышечным заболеваниям Цели: <ul style="list-style-type: none"> Избегать возможных негативных последствий резкого прекращения приема ГК для мышечной функции. Предотвратить симптомы синдрома отмены ГК² В периоды повышенного физиологического стресса требуются стрессовые дозы стероидов³ Дополнительные рекомендации: <ul style="list-style-type: none"> Для некоторых пациентов может потребоваться более быстрое снижение дозы в зависимости от тяжести начальных симптомов токсичности ГК Рассмотрите возможность замедления снижения дозы, если наблюдаются симптомы синдрома отмены ГК или ухудшение мышечной функции 	<p>Возможный подход к постепенному снижению дозы ГК с лечебной до тройной поддерживающей дозы</p>
	<p>Преднизон/преднизолон</p> <ul style="list-style-type: none"> Уменьшайте дозу на 2,5–5 мг каждые 1–2 недели до достижения «тройной поддерживающей» дозы (таблица 9)
	<p>Дефлазакорт</p> <ul style="list-style-type: none"> Уменьшайте дозу на 3–6 мг каждые 1–2 недели до достижения «тройной поддерживающей» дозы, рассчитанной по весу (таблица 9)
	<p>Ваморолон</p> <p>В зависимости от предпочтений пациента/лица, осуществляющего уход и лечащего врача:</p> <ul style="list-style-type: none"> Начните поддерживающие дозы гидрокортизона, преднизона или преднизолона (таблица 10 или 11) в дополнение к ваморолону, А ПОТОМ Уменьшайте дозу ваморолона на 1 мг/кг/сут каждые 1–2 недели до полного прекращения приема ваморолона <p>или</p> <ul style="list-style-type: none"> При необходимости максимально быстрой отмены ваморолона, как можно скорее, перейти непосредственно с ваморолона на тройную поддерживающую дозу классического ГК, рассчитанную по весу (таблица 9)
Шаг 2: Постепенное снижение дозы ГК с «тройной поддерживающей» до «поддерживающей» дозы¹	
<ul style="list-style-type: none"> Обычно проводится под наблюдением эндокринолога, при наличии. Цели: <ul style="list-style-type: none"> Избежать симптомов синдрома отмены ГК² Обеспечить восстановление эндогенной выработки кортизола В периоды повышенного физиологического стресса требуется применение стресс доз³ стероидов Дополнительные рекомендации: <ul style="list-style-type: none"> Для некоторых пациентов может потребоваться более быстрое снижение дозы в зависимости от тяжести начальных симптомов токсичности ГК Рассмотрите возможность постепенного снижения дозы, если наблюдаются симптомы синдрома отмены ГК или ухудшение мышечной функции 	<p>Возможный подход к постепенному снижению дозы ГК с «тройной поддерживающей» до «поддерживающей» дозы</p>
	<p>Преднизон или преднизолон.</p> <p>Уменьшайте дозу преднизона или преднизолона на 1–5 мг/сут каждые 4–7 дней до достижения поддерживающей дозы (таблица 10 или 11). Скорость снижения, величина и частота снижения дозы зависят от длительности предшествующего применения ГК:</p> <ul style="list-style-type: none"> Длительность применения ГК < 2 недель – снижение не требуется Длительность применения ГК от 2 недель до 3 месяцев: снижение в течение 1–2 недель. Длительность применения ГК от 3 до 6 месяцев: снижение в течение 2 недель Длительность применения ГК > 6 месяцев: снижение в течение 2–4 недель
	<p>Дефлазакорт</p> <ul style="list-style-type: none"> Перейти на «тройную поддерживающую дозу» преднизона, преднизолона или гидрокортизона (таблица 9) Преднизон/преднизолон: уменьшайте дозу на 1–5 мг/сут каждые 4–7 дней до достижения поддерживающей дозы (таблица 10 или 11) Гидрокортизон: уменьшайте дозу на 2,5–5 мг/сут каждые 4–7 дней до достижения поддерживающей дозы (таблица 10 или 11) Скорость снижения дозы, величина и частота снижения дозы зависят от длительности предшествующего применения ГК: <ul style="list-style-type: none"> Продолжительность применения ГК < 2 недель: снижение дозы не требуется Продолжительность применения ГК от 2 недель до 3 месяцев: постепенное снижение дозы в течение 1–2 недель Продолжительность применения ГК 3–6 месяцев: постепенное снижение дозы в течение 2 недель Длительность применения ГК > 6 месяцев: постепенное снижение дозы в течение 2–4 недель
	<p>Ваморолон</p> <p>Как описано в шаге 1 выше</p>

Шаг 3: Проверка восстановления гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси	
<ul style="list-style-type: none"> Обычно проводится под наблюдением эндокринолога при наличии Оценка восстановления ГГН оси обычно проводится через 1–3 месяца после перехода на поддерживающие дозы ГК,⁴ либо по утреннему уровню кортизола в крови, либо с помощью теста на стимуляцию АКТГ низкой или стандартной дозой⁵ Оценки должны проводиться не менее чем через 24 ч. после приема дозы ГК Поддерживающие дозы следует возобновить после проведения теста и продолжать до получения и интерпретации результатов врачом 	<p>Руководство по интерпретации результатов утреннего (8:00–9:00) теста на кортизол или стимуляцию АКТГ</p> <ul style="list-style-type: none"> Интерпретация уровня кортизола в 8:00 утра⁶ <150 нмоль/л (5,0 мкг/дл) или ниже порогового значения согласно референсного значения лаборатории: ГГН ось, вероятно, остаётся подавленной <ul style="list-style-type: none"> Продолжайте или рассмотрите возможность возобновления поддерживающей терапии ГК Продолжайте прием стероидов как при стрессе Повторите тест через 1–6 месяцев Между 150 нмоль/л (5,0 мкг/дл) и 300 нмоль/л (10,0 мкг/дл) или верхним порогом согласно референсного значения лаборатории: ГГН ось, вероятно, частично восстановилась <ul style="list-style-type: none"> Продолжайте прием поддерживающих доз ГК или рассмотрите возможность его возобновления, если есть симптомы Продолжайте прием стероидов как при стрессе Повторите тест через 1–6 месяцев или перейдите к тесту стимуляции АКТГ ≥ 300 нмоль/л (10 мкг/дл) или верхний порог согласно референсного значения лаборатории: ГГН ось, вероятно, восстановилась. <ul style="list-style-type: none"> Прекратите или не возобновляйте поддерживающую терапию ГК В большинстве случаев можно безопасно прекратить прием стрессовых доз стероидов. Рассмотрите возможность проведения теста на стимуляцию АКТГ или продолжайте прием стрессовых стероидов в течение 6–12 месяцев, основываясь на клинической оценке
	<p>Интерпретация результатов теста на стимуляцию АКТГ низкой или стандартной дозой через 30 или 60 мин⁶</p> <ul style="list-style-type: none"> < 400 нмоль/л (14,5 мкг/дл) или верхний порог согласно референсного значения лаборатории: ГГН ось, вероятно, не полностью восстановилась. <ul style="list-style-type: none"> Продолжайте поддерживающую терапию ГК или рассмотрите возможность ее возобновления Продолжайте прием стероидов как при стрессе Повторите тест через 1–6 месяцев ≥ 400 нмоль/л (14,5 мкг/дл) или пороговое значение согласно референсного значения лаборатории: ГГН ось, вероятно, полностью восстановилась <ul style="list-style-type: none"> Прекратить поддерживающую терапию ГК безопасно Необходимость в приеме стресс-доз отсутствует

¹ Тройные поддерживающие дозы приведены в **таблице 9**, поддерживающие дозы приведены в **таблицах 10 и 11**.

² Симптомы отмены ГК могут включать усталость, слабость, анорексию, тошноту, головную боль, **Таблица 2**

³ Показания к дозированию при стрессе приведены в таблице 4. Стандартные дозы при стрессе составляют 30–50 мг/м2/сут (для умеренного стресса) и 100 мг/м2/сут. (для сильного стресса) в гидрокортизоновом эквиваленте, **таблицы 5 и 6**.

⁴ Некоторые эндокринологи рекомендуют дополнительно постепенно снижать ГК ниже поддерживающих уровней до проведения оценки ГГН оси.

⁵ Обсуждение стандартного теста стимуляции АКТГ в сравнении с тестом стимуляции низкой дозой выходит за рамки этого документа, выбор теста должен осуществляться в соответствии с местной практикой.

⁶ Точные значения кортизола зависят от используемого местного метода анализа — проконсультируйтесь с местным эндокринологом или клинической диагностической лабораторией.

Сокращения: ГК — глюкокортикоид; ГГН — гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковый.

Таблица 8: Пример подхода к постепенному снижению дозы глюкокортикоидов (ГК) и тест на восстановление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО)*

Вес	Преднизон или преднизолон ¹	Дефлазакорт ¹	Гидрокортизон ²	Ваморолон ³
10–25 кг	5 мг энтерально ежедневно	6 мг энтерально ежедневно	20 мг энтерально ежедневно	Не применим
26–50 кг	10 мг энтерально ежедневно	12 мг энтерально ежедневно	40 мг энтерально ежедневно	
51–90 кг	15 мг энтерально ежедневно	18 мг энтерально ежедневно	60 мг энтерально ежедневно	

¹ разделить на 2 дозы в день

² разделить на 3–4 дозы в день

³ см. **таблицу 8** для рекомендаций по снижению дозы ваморолон

Таблица 8: Пример подхода к постепенному снижению дозы глюкокортикоидов (ГК) и тест на восстановление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО)*

Глюкокортикоид	Физиологическая (поддерживающая) доза
Гидрокортизон ¹	8-10 мг/м ² /сут
Преднизолон ²	2-3 мг/м ² /сут
Преднизон ²	2-3 мг/м ² /сут
Дефлазакорт ³	2,6 мг/м ² /сут
Ваморолон	Неизвестно

¹ Общая суточная доза гидрокортизона обычно делится на 3 приема; разделение на 2 приема также приемлемо.

² Общая суточная доза преднизона/преднизолона обычно делится на 2 дозы; также допускается однократный суточный приём.

³ Дефлазакорт обычно не используется исключительно для заместительной поддерживающей терапии. Частота приёма поддерживающей дозы неизвестна.

Таблица 11: Поддерживающие дозы глюкокортикоидов в зависимости от веса пациента

Вес	Гидрокортизон ¹	Преднизон/Преднизолон ²
18-25,9 кг (ППТ 0,74-0,92 м ²)	Всего 7,5 мг/сут, разделенных на 2,5 мг - 2,5 мг - 2,5 мг	Всего 2 мг/сут, разделенных на 1 мг - 1 мг
26-38,9 кг (ППТ 0,95-1,2 м ²)	Всего 10 мг/сут, разделенных на 5 мг - 2,5 мг - 2,5 мг	Всего 2 мг/сут, разделенных на 1 мг - 1 мг
39-53,9 кг (ППТ 1,3-1,5 м ²)	Всего 12,5 мг/сут, разделенных на 5 мг - 5 мг - 2,5 мг	Всего 3 мг/сут, разделенных на 2 мг - 1 мг
54-69,9 кг (ППТ 1,6-1,8 м ²)	Всего 15 мг/сут, разделенных на 5 мг - 5 мг - 5 мг	Всего 4 мг/сут, разделенных на 2 мг - 2 мг
>70 кг (ППТ >1,9 м ²)	Всего 17,5 мг/сут, разделенных на 7,5 мг - 5 мг - 5 мг	Всего 4 мг/сут, разделенных на 2 мг - 2 мг

¹ Общая суточная доза гидрокортизона обычно делится на 3 приема; также допустимо деление на 2 приема.

² Общая суточная доза преднизона/преднизолона обычно делится на 2 дозы; также допустимо назначение одной суточной дозы.

Важная концепция № 5: Пациентам, постепенно снижающим дозу стероидов (ваморолон, дефлазакорт, преднизона или преднизолона) или принимающим физиологические (поддерживающие) дозы стероидов, необходимо продолжать принимать стресс-дозы стероидов в периоды повышенного физиологического стресса до подтверждения восстановления гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси

- Пациентам необходимо иметь запас гидрокортизона, преднизона или преднизолона для энтерального приема и гидрокортизона для внутримышечного введения, а также следовать планам приема стероидов при умеренном и сильном физиологическом стрессе до подтверждения восстановления ГГН оси.
- Восстановление ГГН оси может занять 6–12 месяцев и более.

Важная концепция № 6: при переходе с одного режима приема глюкокортикоидов на другой необходимо соблюдать осторожность для снижения риска развития надпочечниковой недостаточности или синдрома отмены

- При переходе с одного ГК на другой следует сразу переводить пациента на стандартную рекомендуемую терапевтическую дозу для МДД/Б (таблица 1). Затем, при необходимости назначения более низкой дозы, можно провести её постепенное снижение.

- Пациенты с МДД и лица, осуществляющие уход за ними, должны быть повторно информированы о признаках и симптомах надпочечниковой недостаточности, включая синдром отмены ГК и надпочечниковый криз, прежде чем переходить на другие схемы лечения ГК.
- При возникновении признаков синдрома отмены ГК или надпочечниковой недостаточности в процессе перехода на новую схему терапии пациенты должны незамедлительно обратиться к лечащему врачу для обсуждения увеличения дозы ГК или назначения стресс доз ГК по показаниям.
- Риск развития надпочечниковой недостаточности при интермиттирующих схемах приема ГК при МДД/Б (например, «10 дней приёма, 10 дней перерыва» или «по выходным»), вероятно, ниже, чем при ежедневном. Однако определённый риск сохраняется, особенно в период перехода с ежедневного на интермиттирующий режим приёма ГК.
- Для оказания помощи при переходе с ежедневного на интермиттирующий режим приёма ГК следует проконсультироваться с эндокринологом (очно или удалённо [например, посредством телемедицины]) при его наличии.
- Ваморолон не следует применять в интермиттирующем режиме или режиме приёма «по выходным».
- Примеры подходов к переходу с одного ГК на другой приведены в **таблице 12**.

Таблица 12. Примеры подходов к переводу пациентов с одного глюкокортикоида или одного режима приема глюкокортикоидов на другой

Перейдите к предпочтительному сценарию перехода на ГК. Возможная схема предлагает потенциальный подход к переходу с одного ГК или схемы лечения ГК на другую. Рекомендуемый подход при смене схемы лечения ГК заключается в начале приема нового ГК в стандартной дозе для МДД/Б (как указано в инструкции по применению) с последующим титрованием до желаемой дозы при необходимости. Если во время постепенного снижения дозы ГК у пациента наблюдаются симптомы надпочечниковой недостаточности, синдрома отмены ГК или мышечная слабость, следует вернуться к предыдущей дозе, при которой пациент чувствовал себя хорошо, продолжать прием ГК в этой дозе до полного восстановления хорошего самочувствия, а затем рассмотреть возможность более постепенного снижения дозы.

- В случаях, когда пациенты не могут перейти на полную рекомендуемую для МДД/Б терапевтическую дозу ГК, следует проконсультироваться с эндокринологом (очно или удалённо [например, посредством телемедицины]). Во время перехода могут временно потребоваться дополнительные ГК.
- Во всех случаях обязательно повторно проинформируйте пациента/лиц, осуществляющих уход о признаках/симптомах надпочечниковой недостаточности и плане приема стероидов при стрессе.

Возможная ситуация	Предлагаемое решение
Перевод с ежедневного приема преднизона, преднизолона или дефлазакорта на ваморолон 6 мг/кг/сут (рекомендуемый подход)	<ul style="list-style-type: none"> • Постепенное снижение дозы не требуется; возможен непосредственный переход на ваморолон 6 мг/кг/сут. • Первый день приема ваморолона должен следовать сразу за последним днем приема преднизона, преднизолона или дефлазакорта без пропуска доз
Перевод с ежедневного приема преднизона, преднизолона или дефлазакорта на ваморолон < 6 мг/кг/сут (или < максимальной дозы)	<ul style="list-style-type: none"> • В дополнение к предпочтительной (целевой) дозе ваморолона начать прием гидрокортизона, преднизона или преднизолона в поддерживающей дозе (таблица 10 или 11) • Рекомендуется продолжить комбинированный режим приема в течение 4 недель после начала перехода, чтобы обеспечить плавный переход с одного ГК на другой, а затем отменить • При развитии симптомов отмены ГК, начать умеренное стресс-дозирование (таблица 5) с последующим постепенным снижением дозы до поддерживающей

Перевод с вamorолонa на преднизон, преднизолон 0,75 мг/кг/сут или дефлазакорт 0,9 мг/кг/сут (рекомендуемый подход)	<ul style="list-style-type: none"> Постепенное снижение дозы не требуется; можно сразу перейти на преднизон или преднизолон 0,75 мг/кг/сут или дефлазакорт 0,9 мг/кг/сут Первый день приема преднизона, преднизолона или дефлазакорта должен следовать непосредственно за последним днем приема вamorолонa без пропуска доз
Перевод с вamorолонa на преднизон/преднизолон в дозе <0,75 мг/кг/сут или дефлазакорт в дозе <0,9 мг/кг/сут	<ul style="list-style-type: none"> Если целевая доза преднизона, преднизолона или дефлазакорта превышает тройную поддерживающую дозу (таблица 9), то снижение дозы не требуется. Следует сразу перейти на целевую дозу В том случае, если целевая доза преднизона, преднизолона или дефлазакорта меньше тройной поддерживающей дозы (таблица 9), необходимо перейти на тройную поддерживающую дозу преднизона, преднизолона или дефлазакорта (таблица 9), а затем снижать дозу на 2,5-5 мг каждые 2 недели до достижения целевой дозы
Перевод с ежедневного приема преднизона, преднизолона, дефлазакорта или вamorолонa на интермиттирующий режим приема преднизона, преднизолона или дефлазакорта, включая 10 дней прием, 10 дней перерыв	<ul style="list-style-type: none"> Следует начать поддерживающую терапию преднизонем, преднизолоном или гидрокортизоном (таблицы 10 и 11) в дни пропуска приема препарата. Рекомендуется продолжить терапию в течение 4 недель, а затем отменить. При появлении симптомов синдрома отмены ГК возобновить поддерживающую терапию ГК и рассмотреть возможность более длительного лечения или постепенного снижения поддерживающей дозы Если доза преднизона, преднизолона или дефлазакорта при интермиттирующем режиме превышает тройную поддерживающую дозу (таблица 9), постепенное снижение дозы не требуется. Перейти непосредственно на целевую дозу преднизона, преднизолона или дефлазакорта в день интермиттирующего лечения Если доза преднизона, преднизолона или дефлазакорта при интермиттирующем режиме меньше тройной поддерживающей дозы (таблица 9), следует перейти на тройную поддерживающую дозу преднизона, преднизолона или дефлазакорта в дни приема препарата (таблица 9), а затем снижать дозу на 2,5-6 мг каждые 2 недели до достижения целевой дозы интермиттирующего режима Убедиться, что первый день лечения преднизонем, преднизолоном или дефлазакортом следует непосредственно за последним днем ежедневного приема без пропуска доз Повторно проинформировать пациента/лиц, осуществляющих уход, о признаках/симптомах надпочечниковой недостаточности и плане стресс-дозирования ГК Проконсультироваться с эндокринологом (при его наличии) и рассмотреть возможность оценки ГГН оси через 1-6 месяцев (таблица 8, шаг 3) для определения необходимости регулярного приема стресс-доз ГК
Перевод с ежедневного приема преднизона, преднизолона, дефлазакорта или вamorолонa на прием преднизона, преднизолона или дефлазакорта на режим «по выходным»	<ul style="list-style-type: none"> Начать поддерживающую терапию преднизонем, преднизолоном или гидрокортизоном (таблицы 10 и 11) в те дни, когда пациент не получает препараты в рамках интермиттирующей терапии. Рекомендуется продолжить данную схему в течение 4 недель, а затем отменить. При появлении симптомов синдрома отмены ГК возобновить прием поддерживающей дозы и рассмотреть возможность более продолжительное лечение или постепенное снижение поддерживающих доз Если доза преднизона, преднизолона или дефлазакорта в режиме приема по выходным превышает тройную поддерживающую дозу (таблица 9), начать прием преднизона, преднизолона или дефлазакорта в режиме выходного дня в целевой дозе Если дневная доза преднизона, преднизолона или дефлазакорта в режиме приема в выходные дни меньше тройной поддерживающей дозы (таблица 9), перейти на тройную поддерживающую дозу преднизона, преднизолона или дефлазакорта (таблица 9), а затем снижать ее на 2,5-6 мг каждые 2 недели, пока не будет достигнута целевая доза в режиме выходного дня Убедиться, что первый день приема преднизона, преднизолона или дефлазакорта в режиме выходного дня следует непосредственно за последним днем ежедневного приема препарата без пропуска доз Повторно проинформировать пациента/лиц, осуществляющих уход, о признаках/симптомах надпочечниковой недостаточности и плане стресс-дозирования ГК Проконсультироваться с эндокринологом (при его наличии) и рассмотреть возможность оценки ГГН оси через 1-6 месяцев (таблица 8, шаг 3) для определения необходимости регулярного приема стресс-доз ГК

Благодарности:

памяти покойного Филипа Джеймса «П. Дж.» Николоффа, за его вклад в мировое сообщество больных миодистрофией Дюшенна.

Authors:

Alexandra Ahmet, Kathi Kinnett, Maria-Elena Lautatzis, Hugh McMillan, Raoul Rooman, Kathryn Selby, Anne Marie Sbrocchi, Rachel Schrader, Aravindh Veerapandiyan, Amanda Appel, Sasigarn Bowden, Anne Connolly, Janet Crane, Laura McAdam, Nadia Merchant, Garey Noritz, Maria Fernanda Ocho Molina, Stefan Nicolau, Julia Sorbara, Nora Renthal, Jaclyn Tamaroff, Sue Apkon, Meilan Rutter, Leanne Ward, David Weber, Jarod Wong, on behalf of Parent Project Muscular Dystrophy and the OPTIMIZE DMD Consortium.

Email contact: David Weber, MD, MSCE weberd@chop.edu

Key References and Additional Resources:

General information on the management of adrenal insufficiency

Ahmet A, Mokashi A, Goldbloom EB, Huot C, et al. Adrenal suppression from glucocorticoids: preventing an iatrogenic cause of morbidity and mortality in children. *BMJ Paediatr Open.* 2019;3(1):e000569.

Bornstein SR, Allolio BA, Arlt W, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *JCEM.* 2016;101(2):364-89.

Mushtaq T, Ali SR, Boulos N, Boyle R, et al. Emergency and perioperative management of adrenal insufficiency in children and young people: British Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes consensus guidance. *Arch Dis Child.* 2023;108(11):871-8.

Shulman DI, Palmert MR, Kemp SF, et al. Adrenal insufficiency: still a cause of morbidity and death in childhood. *Pediatrics.* 2007;119(2): e484-94.

Information on glucocorticoid equivalency

Meikle AW, Tyler FH. Potency and duration of action of glucocorticoids. Effects of hydrocortisone, prednisone and dexamethasone on human pituitary-adrenal function. *Am J Med.* 1977;63(2):200-7

Parente L. Deflazacort: therapeutic index, relative potency and equivalent doses versus other corticosteroids. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2017;18(1):1

Punthakee Z, Legault L, Polychronakos C. Prednisolone in the treatment of adrenal insufficiency: a re-evaluation of relative potency. *J Pediatr.* 2003;143:402-5. 73

Information on vamorolone

European Medicines Agency Vamorolone Prescribing Information:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/agamree> Last accessed 21 March 2025

FDA Vamorolone Prescribing Information In: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/215239s000lbl.pdf Last accessed 21 March 2025

Ahmet A, Tobin R, Dang UJ, et al: Adrenal suppression from vamorolone and prednisone in Duchenne muscular dystrophy: results from the phase 2b clinical trial. JCEM 2025, 110(2):334-344.

Dang UJ, Damsker JM, Guglieri M, et al: Efficacy and Safety of Vamorolone Over 48 Weeks in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy: A Randomized Controlled Trial. Neurology 2024, 102(5):e208112

Guglieri M, Clemens PR, Perlman SJ, et al: Efficacy and Safety of Vamorolone vs Placebo and Prednisone Among Boys With Duchenne Muscular Dystrophy: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol 2022, 79(10):1005-1014.

Mah JK, Clemens PR, Guglieri M, et al: Efficacy and Safety of Vamorolone in Duchenne Muscular Dystrophy: A 30-Month Nonrandomized Controlled Open-Label Extension Trial. JAMA Netw Open 2022, 5(1):e2144178.

Mavroudis PD, van den Anker J, Conklin LS, et al. Population Pharmacokinetics of Vamorolone (VBP15) in Healthy Men and Boys With Duchenne Muscular Dystrophy. J Clin Pharmacol. 2019;59(7):979-988.

Перевод выполнен фондом «Гордей».

Над переводом работали:

Борисова Ольга Вячеславовна,
Шрёдер Екатерина Владимировна,
Гремякова Татьяна Андреевна.