



Parent Project
Duchenne Russia

Parent Project
Muscular Dystrophy
JOIN THE FIGHT.
END DUCHENNE.

Протокол приема стероидов им. Пи-Джей Николоффа

О документе

Данный документ предназначен для медицинских работников. За дальнейшей информацией о стероидах и острой надпочечниковой недостаточности обращайтесь на сайт Родительского проекта, страница по стероидной терапии parentprojectmd.org/steroids.

Предпосылки/Оценка

Нормальная базальная секреция кортизола из надпочечников составляет приблизительно 5-7 мг/м²/день или 8-10 мг/день для взрослых. Уровень повышается при незначительных заболеваниях или операциях примерно до 50 мг/день (в 5 раз выше нормальной физиологической секреции). Эти небольшие увеличения при несложной операции возвращаются к исходному уровню через 24 часа. Доказано, что процедуры, вызывающие больший хирургический стресс-ответ, увеличивают реакцию кортизола до 75-150 мг/день (в 10 раз выше нормальной физиологической секреции), с возвратом к исходному уровню примерно через 5 дней.

Кортикостероиды назначают при различных диагнозах широкому кругу пациентов. Длительное введение кортикостероидов может привести к подавлению оси гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников. Быстрое снижение дозировки или резкое прекращение терапии кортикостероидами, которая была длительной или в высоких дозах, может вызвать вторичную недостаточность надпочечников (подавление оси гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников) и синдром отмены стероидов или синдром депривации. Восстановление от подавления оси гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников после прекращения приема кортикостероидов может быть продолжительным (возможно, от 6 до 12 месяцев) и может варьироваться в зависимости от дозы, схемы дозирования и продолжительности терапии кортикостероидами. Поскольку существует значительная индивидуальная вариабельность восприимчивости к подавлению оси гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников после хронического применения экзогенных кортикостероидов, невозможно с уверенностью предсказать, какие пациенты будут подвержены его негативным последствиям. Современная практика заключается в назначении дополнительных (стрессовых) доз кортикостероидов пациентам с подозрением на подавление оси гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников в периоперационный период и во время острого заболевания для предотвращения острой надпочечниковой недостаточности или надпочечникового криза.



Определение пациентов с подавленной осью гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников:

Рекомендации по определению пациента с подавленной осью немного отличаются, но общие принципы приведены ниже (Таблица 1):

Table 1

Доза Преднизона Эквивалентов/День - Взрослые	Доза Преднизона Эквивалентов/День - Дети	Подавление оси гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников?
5 мг/день или менее	3 мг/м2/день или менее	Обычно не подавлена.
5 – 20 мг/день	3-12 мг/м2/день	Обычно подавлена. Рекомендуется тест стимуляции АКТГ или вводят дополнительную дозу.
20 мг/день в течение >10 дней или более	12 мг/м2/день преднизона в течение >10 дней или более	Подавлена. Вводят дополнительную дозу.

Пациенты, получающие соответствующие заболеванию дозы кортикостероидов (по крайней мере, в 10 раз выше физиологического уровня кортизола), обычно не нуждаются в стрессовых дозах, если продолжают принимать обычную суточную дозу. Пациентам, принимающим поддерживающую физиологическую дозу гидрокортизона при первичном заболевании оси гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников, требуется дополнительная терапия.

При возникновении вопросов или сомнений, проконсультируйтесь с эндокринологом.

Рекомендации по дополнительным дозам обычно исходят из тяжести стресс-ответа (медицинского или хирургического), который может испытывать пациент. Дополнительные дозы стероидов определяют на основании степени стресса.



Стрессовые дозы кортикостероидов:

Table 2

Медицинский / Хирургический стресс	Доза кортикостероидов ДО*	Постоперационный режим снижения дозы
Незначительный (местная анестезия, < 1 часа) (например, паховая грыжа, удаление одного зуба, колоноскопия, легкое лихорадочное заболевание, легкая тошнота / рвота, легкая диарея)	25мг или 30-50 мг/м2 перорально (если может принимать перорально) либо в/в гидрокортизон (ГК) или эквивалент	Не требуется. Возобновить поддерживающую физиологическую дозу гидрокортизона, когда болезнь, боль или лихорадка отступят
Умеренный (например, удаление нескольких зубов, перелом, пневмония)	50мг или 50-75 мг/м2 в/в гидрокортизон (ГК) или эквивалент	25 мг каждые 8 или 50-75 мг/м2/день ÷ каждые 6 часов X 24 часов. Снизить до исходного уровня в течение 1-2 дней.
Значительный (например, септический шок, множественные травмы / переломы или тяжелые ожоги, тяжелые системные инфекции, серьезные хирургические операции, панкреатит, ортопедические операции, в том числе открытая репозиция, спондилодез позвоночника и т. д.)	100мг или 100 мг/м2/доза в/в гидрокортизон или эквивалент	50 мг в/в каждые 8 или 100 мг/м2/день ÷ каждые 6 часов X 24-48 часов. Снизить до исходного уровня в течение 1-3 дней (продолжать стрессовую дозировку, если физический стресс (лихорадка или боль) не отступили).

- ДО – День операции

Пациенты, принимающие кортикостероиды в режиме: высокие дозы два раза в неделю

- Если пациенты, использующие режим дозирования два раза в неделю, не могут принимать кортикостероиды перорально в то время, когда им следует принимать кортикостероиды (из-за тошноты, рвоты, диареи и т. д.), им следует принимать стрессовые дозы внутривенно, как указано выше.
- Если пациенты, использующие режим дозирования два раза в неделю, испытывают умеренный или значительный медицинский/хирургический стресс или стресс в своей жизни, следует определить уровень кортизола и следовать рекомендациям по стрессовому дозированию, приведенным в таблице выше.
- Отсутствует литература с такими рекомендациями. Рекомендации основаны на экспертном мнении и практике.



Рекомендации по отмене кортикостероидной терапии:

Ниже приведена одна рекомендация по снижению дозировки хронических кортикостероидов (обычно проводится в амбулаторных условиях):

- Начинают в понедельник, давая дозу кортикостероидов на 20-25% ниже в течение 2 недель (или дольше)
- При приеме многократных доз, сначала уменьшают многократные ежедневные дозы до единственной утренней дозы
 - Снова урезают дозу на 20-25% на 2 недели (или дольше); продолжают данный режим
 - Продолжают, пока доза не будет близка к физиологической (3 мг/м²/день преднизона или 3,6 мг/м²/день дефлазакорта)
- Когда доза будет близка к физиологической, заменяют кортикостероиды формой кортикостероида или гидрокортизона короткого действия (12 мг/м²/день гидрокортизона)
- Это также позволит пациенту иметь запас гидрокортизона для использования в стрессовых дозах, если это необходимо во время стресса после отказа от стероидов.
 - Продолжают снижать на 20-25% каждую неделю (или реже)
 - Принимают через день в течение 2 недель (или дольше)
 - Прекращают прием
 - **ОЧЕНЬ ВНИМАТЕЛЬНО СЛЕДЯТ ЗА ПОЯВЛЕНИЕМ СИМПТОМОВ ОСТРОЙ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ** (см. ниже)
- Предупредить родителей о признаках/симптомах острой надпочечниковой недостаточности
- Если у пациентов наблюдаются симптомы надпочечниковой недостаточности во время снижения, дозу стероида перед очередным снижением следует поддерживать дольше

ЕСЛИ В ХОДЕ СНИЖЕНИЯ У ПАЦИЕНТА СЛУЧИТСЯ СЕРЬЕЗНАЯ БОЛЕЗНЬ/ТРАВМА, ЕМУ МОЖЕТ ПОТРЕБОВАТЬСЯ «СТРЕССОВАЯ ДОЗА» КОРТИКОСТЕРОИДОВ:

- Поощряйте родителей продолжать сообщать о любых серьезных событиях на протяжении до 1 года после снижения дозы
 - Стрессовые дозы гидрокортизона составляют 30-50 мг/м²/день или выше при сильном стрессе (см. Таблицу 2).
 - Пациенты должны обратиться в отделение неотложной помощи при появлении признаков или симптомов надпочечникового криза. Должны быть измерены уровни электролитов, глюкозы и кортизола в сыворотке крови.
 - Пациенты должны обратиться к детскому эндокринологу для оценки оси гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников в ходе отмены кортикостероидной терапии.



**Parent Project
Duchenne Russia**

**Parent Project
Muscular Dystrophy**
JOIN THE FIGHT.
END DUCHENNE.

Пациенты, принимающие кортикостероиды в режиме: высокие дозы два раза в неделю

- Пациентам, которые решили прекратить использование кортикостероидов два раза в неделю, рекомендуется делать это под руководством специалиста по нервно-мышечным заболеваниям и/или эндокринолога.
- Отсутствует литература с такими рекомендациями. Рекомендации основаны на экспертном мнении и практике.

Испытание оси гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников:

- После достижения половины физиологической дозы (5-6 мг/м²/день гидрокортизона или 1-1,5 мг/м²/день преднизона), утренний кортизол и АКТГ в сыворотке крови следует анализировать ежемесячно (может делать реже), пока они не достигнут нормального уровня.
- Когда базовый уровень утреннего кортизола и АКТГ в сыворотке крови придут в норму, прекращают прием кортикостероидов и ежемесячно проводят тест стимуляции АКТГ до тех пор, пока постстимуляционный кортизоловый ответ не достигнет нормального уровня (постстимуляционный уровень > 20 мкг/дл). Когда эта точка достигнута, можно считать, что ось гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников восстановлена.

Модификация вышеуказанного протокола:

- Пропускают ежемесячную проверку утреннего кортизола и АКТГ и проводят тест стимуляции АКТГ через 3 месяца после отмены кортикостероидов
- В течение этого времени (в течение 3 месяцев до прохождения теста стимуляции АКТГ) пациентам необходимо принимать стрессовую дозу во время стресса
- Если результат теста стимуляции АКТГ является ненормальным (пик кортизола <20), пациентам необходимо продолжать принимать стрессовые дозы гидрокортизона во время стресса. (Пациенты снова повторяют тест стимуляции АКТГ через 1-2 месяца, и семьям необходимо пройти обучение по этому вопросу с медсестрой-эндокринологом.)

В том случае, когда лабораторные испытания не могут быть проведены:

- Считается, что пациенты, которые использовали кортикостероиды в течение длительных периодов, имеют подавленную ось гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников до 1 года после прекращения терапии кортикостероидами и, следовательно, нуждаются в стрессовых дозах гидрокортизона во время стресса.



Parent Project
Duchenne Russia

Parent Project
Muscular Dystrophy
JOIN THE FIGHT.
END DUCHENNE.

Факторы риска острой надпочечниковой недостаточности включают:

- Обезвоживание
- Инфекции и прочий физический стресс
- Повреждение надпочечника или гипофиза
- Слишком внезапное прекращение лечения глюкокортикоидными препаратами, такими как преднизон, гидрокортизон
- Хирургическая операция
- Травма

Симптомы надпочечникового криза могут включать в себя любые из следующих:

- Боль в животе
- Шок
- Спутанность сознания или кома
- Обезвоживание
- Головокружение или предобморочное состояние
- Слабость
- Боль в боку
- Головная боль
- Высокая температура
- Потеря аппетита
- Потеря сознания
- Низкое кровяное давление
- Тошнота
- Выраженная слабость
- Ускоренный сердечный ритм
- Высокая частота дыхания (см. тахипноэ)
- Медленные, вялые движения
- Необычная или чрезмерная потливость на лице или ладонях
- Рвота

Обследования и тесты

Тесты, которые могут быть назначены для диагностики острого надпочечникового криза, включают:

- Тест стимуляции АКТГ (косинтропин)
- Уровень кортизола
- Уровень сахара в крови
- Калий в сыворотке крови
- Натрий в сыворотке крови
- pH сыворотки крови



Таблица пересчета кортикостероидов

Таблица 3

Препарат	Эквивалентная доза
Кортизон	25 мг
Гидрокортизон	20 мг
Дефлазакорт	6 мг
Преднизон	5 мг
Метилпреднизон	4 мг
Триамцинолон	4 мг
Бетаметазон	0.75 мг
Дексаметазон	0.75 мг

References

1. Hallman MR, Head DE, Coursin DB, Joffe AM. (2013) When and why should perioperative glucocorticoid replacement be administered? Evidence-Based Practice of Anesthesiology. Philadelphia, PA. Elsevier.
2. Marik PE, Varon J. Requirement of perioperative stress doses of corticosteroids. Arch Surg. 2008;143(12):1222-1226.
3. Kohl BA, Schwartz S. Surgery in the patient with endocrine dysfunction. Med Clin N Am. 2009;93:1031-1047.
4. Jaffer AK, Grant PJ. Perioperative Medicine: Medical Consultation and Comanagement. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons Inc.;2012
5. Hamrahian AH, Roman S, Milan S. The surgical patient taking glucocorticoids. In: UpToDate, Martin KA, Collins KA (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2014.
6. Stewart PM. The adrenal cortex. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, eds. Williams Textbook of Endocrinology. 10th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2003:491–551
7. Информация для родителей/пациентов: Острая надпочечниковая недостаточность. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000357.htm>

Acknowledgements

- St. Vincent's Hospital, Indianapolis, IN
- Dr. Philip Zeitler, Children's Hospital Colorado, Aurora, CO
- Dr. Sasigarn Bowden, Nationwide Children's Hospital, Columbus, OH
- Dr. Doug Biggar, Holland Bloorview Kids Rehab, Toronto, ON
- Dr. Jerry Mendell, Nationwide Children's Hospital, Columbus, OH
- Dr. Anne M. Connolly, St. Louis Children's Hospital, St. Louis, MO

In honor of the late Philip James "PJ" Nicholoff, for his contribution to the global Duchenne community.