

Перспективы заместительной терапии надпочечниковой недостаточности

Расширенный реферат статьи Grossman A., Johannsson G., Quinkler M., Zelissen P. Perspectives on the management of adrenal insufficiency: clinical insights from across Europe // Eur J Endocrinol, 2013, 169 (6), R165–175.

Подготовлен О.И. Виноградской

Введение. Современная заместительная терапия надпочечниковой недостаточности (НН) глюкокортикоидами (ГК) является несовершенной. Так, частота осложнений и уровень смертности при НН превышает популяционные значения.

Цель: 1) оценить сложившуюся на сегодняшний день практику в отношении ведения пациентов с НН, опираясь на данные литературы и собственный опыт; 2) разработать практические рекомендации по ведению пациентов с НН в определенных ситуациях.

Методы. В обзоре освещены наиболее актуальные вопросы по ведению пациентов с НН, представлены различные лечебные стратегии в зависимости от конкретной ситуации.

Результаты. Подбор заместительной терапии ГК остается сложной задачей, поскольку имеющиеся препараты/схемы не позволяют полностью имитировать физиологическую секрецию кортизола. Также до сих пор нет критериев адекватности заместительной терапии ГК, и врачам приходится ориентироваться на жалобы пациентов. Увеличение дозы кортикостероидов при возникновении сопутствующих заболеваний является основой для профилактики острой надпочечниковой недостаточности (ОНН). Важнейшим методом профилактики ОНН является обучение пациентов и их близких способам профилактики ОНН, распознаванию симптомов декомпенсации НН.

Введение

До появления ГК большинство пациентов с НН погибали в первые два года после постановки диагноза [1]. В последующем выделение и применение ГК привело к увеличению продолжительности жизни [2, 3]. Однако недавно проведенные исследования показали двукратное увеличение стандартизованного показателя смертности (SMR) при НН вследствие сердечно-сосудистых и инфекционных заболеваний [4, 5]. При вторичной НН показатель SMR также повышен из-за высокой частоты сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [6, 7]. Недавно было предположено, что риск ССЗ при гипопитуитаризме и НН зависит от суточной дозы гидрокортизона [8]. Несмотря на заместительную терапию, у пациентов с НН, помимо сокращения продолжительности жизни, значительно снижено и само качество жизни (КЖ) вне зависимости от причины НН или сопутствующих заболеваний [9, 10].

В норме для секреции кортизола характерен циркадный ритм [11, 12]. К сожалению, заместительная терапия ГК при НН не позволяет полностью имитировать физиологическую секрецию кортизола [13]. Передозировка ГК может привести к нарушению углеводного обмена, ожирению, ос-

теопорозу и нарушениям сна [14]. Например, избыточная доза кортизола в дневное время, когда в норме его секретируется меньше, может сопровождаться симптомами и признаками передозировки [15]. С другой стороны, в случае недостаточной дозы может появиться выраженная слабость и увеличиться риск ОНН при развитии интеркуррентных заболеваний.

Основной проблемой заместительной терапии ГК является тонкий подбор определенной схемы для каждого пациента. Методами профилактики ОНН являются:

- 1) поддержание постоянной суточной дозы препарата;
- 2) максимально точная имитация схемой терапии ГК физиологической секреции кортизола;
- 3) увеличение дозы кортикостероидов при возникновении сопутствующих заболеваний и при других стрессорных ситуациях, например при физической нагрузке.

Ближайшие и отдаленные цели лечения НН

Согласно данным опроса членов эндокринных сообществ Великобритании и Германии, ближайшими целями лечения НН являются (рис. 1а):

- 1) разработка оптимальной схемы терапии ГК для максимальной точной имитации циркадного ритма кортизола;
- 2) улучшение КЖ пациентов с НН;
- 3) профилактика ОНН.

Достижение этих целей представляет собой сложную задачу, поскольку потребность в ГК меняется в течение дня и зависит от психологической или физической нагрузки. Разработка заместительной терапии ГК, максимально имитирующей физиологическую секрецию кортизола, остается непростой задачей [13, 16–18]. Более того, до сих пор отсутствуют объективные (лабораторные) критерии адекватности заместительной терапии ГК, и врачам приходится ориентироваться на клинические симптомы (жалобы пациентов). Однако симптомы передозировки (прибавка веса, поражение кожи) или недостаточной дозы (слабость, тошнота, миалгия, скованность в суставах) [13, 14, 19, 20] далеко не специфичны для НН. У некоторых пациентов можно обнаружить нормальный уровень базального кортизола при субнормальном ответе на стимуляцию [21]. В этом случае одни пациенты должны получать небольшие дозы гидрокортизона регуляр-

но, тогда как другие — только в случае стрессорных ситуаций для профилактики ОНН. Эти рекомендации являются достаточно условными, поскольку точных рекомендаций по ведению таких пациентов не разработано.

Согласно данным вышеупомянутого опроса, отдаленными целями лечения НН являются (рис. 1b):

- 1) улучшение качества жизни;
- 2) профилактика ОНН;
- 3) недопущение передозировки ГК;
- 4) нормализация SMR [8, 22, 23].

Недостатки заместительной терапии НН

Ни одна из существующих схем терапии ГК не позволяет полностью имитировать физиологическую секрецию кортизола. Значительное снижение уровня кортизола особенно важно с точки зрения нормальной физиологии. Назначение ГК в вечерние часы может привести к метаболическим нарушениям, бессоннице [24, 25]. Физиологическое повышение кортизола в ранние утренние часы также является важным моментом [12, 23].

Основные трудности, возникающие при лечении НН, представлены на рис. 2а. Основная проблема заключается в подборе адекватной дозы ГК и ее оптимальном распределении в течение дня, избегая большей дозы во второй половине дня (табл. 1). Расчет суточной дозы гидрокортизона исходя из массы тела позволяет уменьшить риск передозировки, но не позволяет имитировать физиологический ритм секреции кортизола [13, 16]. Определение оптимальной суточной дозы, распределение ее в течение дня, изменение схемы лечения при сопутствующих заболеваниях также представляет собой непростую задачу. В основе подбора терапии ГК лежит физиологический ритм секреции кортизола и индивидуальный ответ на эту терапию. Интересно, что одной из целей лечения также является улучшение качества жизни, однако в обычной клинической практике этот показатель, как правило, не оценивается (рис. 2b).

Наиболее часто используемым глюкокортикоидным препаратом для заместительной терапии НН

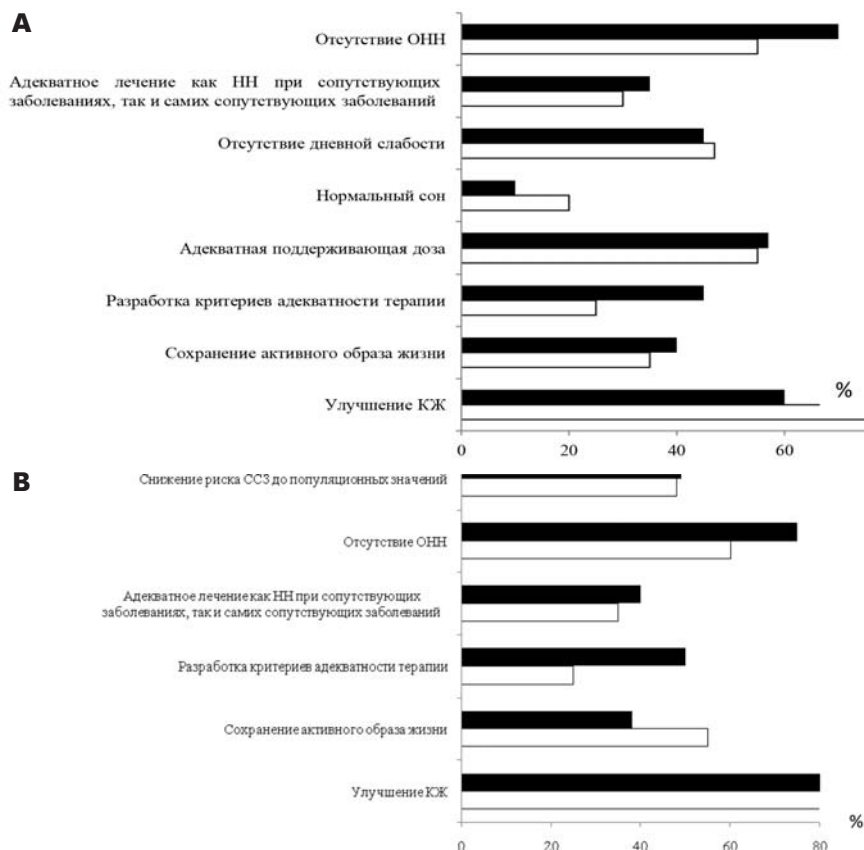


Рис. 1. Результаты опроса (март 2013 г.) членов эндокринных сообществ Германии (черные столбцы) и Великобритании (белые столбцы) в отношении ближайших и отдаленных целей лечения НН. Опрос проводился среди эндокринологов, исследователей, медсестер и других специалистов

является таблетированный гидрокортизон. Подбор дозы может осуществляться по индивидуальному плану или по массе тела. Для гидрокортизона характерна высокая биодоступность при короткой продолжительности действия — 60–120 минут [28]. Классическая схема заместительной терапии ГК не совсем физиологична — после приема ГК отмечается быстрое повышение уровня кортизола плазмы с последующим его быстрым снижением до минимальных значений. Логичным решением проблемы короткого действия гидрокортизона может быть увеличение кратности его приема. В этой связи рекомендован двух- или, что еще лучше, трехкратный прием гидрокортизона (табл. 2). Однако даже увеличение кратности приема гидрокортизона не позволяет имитировать физиологическую суточную динамику секреции кортизола [13, 16, 18], поскольку периоды сверхфизиологического повышения кортизола сменяются его нефизиологическим

снижением, что отражается на клинической картине. Так, типичной жалобой ряда пациентов является слабость в дневные часы, которая проходит после приема следующей дозы гидрокортизона. Все это может привести к некоторым социально-экономическим проблемам: увеличению случаев госпитализации, невозможности выполнения той или иной работы, выходу на инвалидность [9, 10, 13, 29]. Так, в международном исследовании, в котором приняли участие 1245 пациентов с первичной и вторичной НН, 38 % пациентов оценили многократный режим терапии ГК как сложный и создающий определенные неудобства. Более того, у этих же пациентов чаще возникала слабость, а качество жизни было хуже [9]. При пропуске очередной дозы ГК увеличивался риск ОНН.

По данным небольших неконтролируемых исследований, внутривенное введение гидрокортизона посредством помпы позволяет максимально точно имитировать физи-

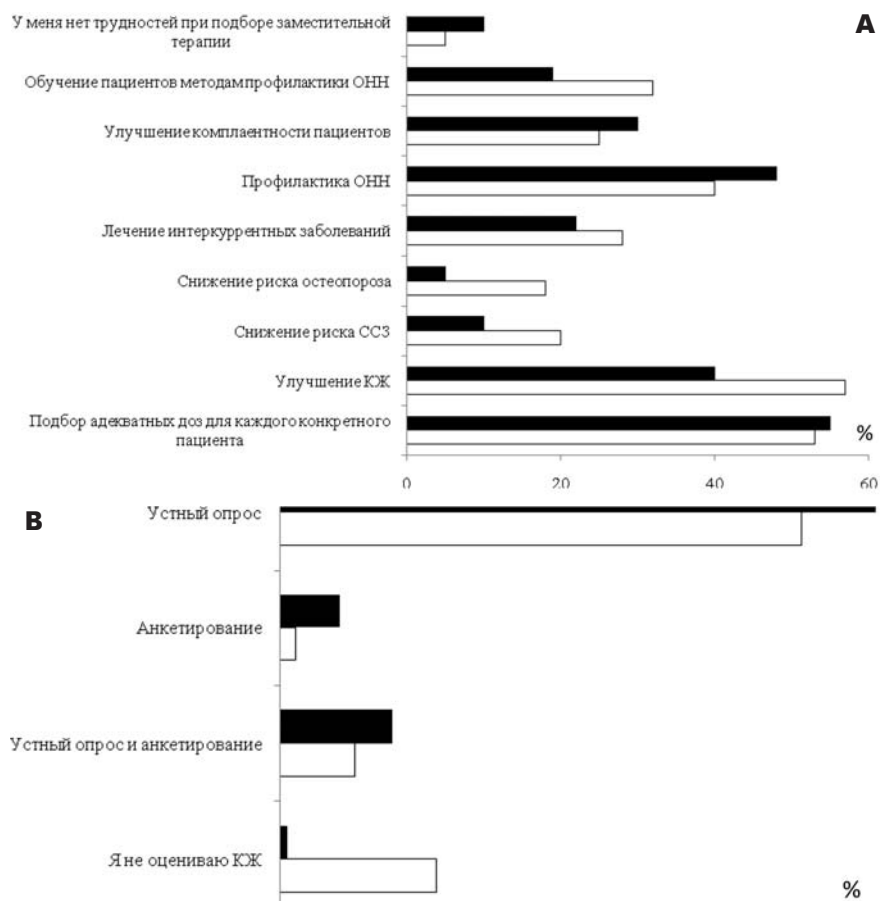


Рис. 2. Результаты опроса (март 2013 г.) членов эндокринных сообществ Германии (черные столбцы) и Великобритании (белые столбцы) в отношении (а) трех основных недостатков классической заместительной терапии; (б) способов оценки общего самочувствия и КЖ у пациентов с НН

ологический циркадный ритм кортизола, улучшить все параметры качества жизни. Однако в повседневной клинической практике такая терапия не нашла применения [11, 22, 30].

Таким образом, нефизиологический ритм кортизола на фоне терапии ГК остается основной причиной не совсем хороших результатов лечения НН, хотя уровень доказательности такого утверждения недостаточно высок. Также на результаты лечения оказывает влияние суточная доза ГК, интеркуррентные заболевания.

В некоторых странах Европы основным препаратом для заместительной терапии НН является кортизона ацетат. Кортизона ацетат в печени под воздействием фермента 11 β -гидроксистероид-дегидрогеназы 1 типа (11 β -HSD1) превращается в гидрокортизон. В связи с этим после приема кортизона ацетата отмечается более медленный подъем

уровня кортизола плазмы, чем после приема гидрокортизона, с последующим более медленным снижением до минимальных значений [16, 29]. Препарат назначается до трех раз в день (табл. 2). Однако на действие кортизона ацетата оказывает влияние активность 11 β -HSD1 [31].

Также в качестве глюкокортикоидного компонента для заместительной терапии НН может использоваться преднизолон [16]. Преднизолон обладает большей длительностью действия, чем гидрокортизон: 12–36 часов vs 6–10 часов, и назначается один раз в день утром в дозе 3–5 мг (табл. 2). Для дексаметазона характерен еще больший период полужизни — 36–72 часа, однако, как правило, этот препарат для заместительной терапии НН не используется (табл. 2) [13, 16]. При использовании синтетических ГК (преднизолон, дексаметазон) частота отдаленных осложнений, например остеопороза, выше, чем при терапии гидрокортизоном

[13, 32]. Кроме того, в отличие от гидрокортизона и кортизона ацетата определение кортизола крови или слюны на фоне приема синтетических ГК неинформативно для подбора адекватной дозы. Исследования, оценивающие качество жизни у пациентов с НН, получающих в качестве заместительной терапии различные ГК (гидрокортизон, кортизона ацетат, преднизолон), значимых отличий не выявили [16, 33]. Экспериментальные исследования показывают, что для синтетических ГК и гидрокортизона характерна разная степень взаимодействия с ГК-рецепторами [34]. Важность этого факта для заместительной терапии до конца не ясна. Таким образом, в настоящее время ни одна из существующих схем заместительной терапии ГК не позволяет полностью избежать риска развития ОНН, риска передозировки и не позволяет нормализовать КЖ.

В каких случаях НН необходима терапия ГК?

Как долго необходимо получать заместительную терапию ГК? Пожизненно?

Первичная НН является необратимым заболеванием, требующим пожизненной заместительной терапии ГК и минералкортикоидами. Ни у одного из 27 пациентов с болезнью Аддисона, на основании результатов стимуляционного теста с АКТГ, полного восстановления функции надпочечников зафиксировано не было [36], за исключением одного пациента, у которого было выявлено частичное восстановление функции надпочечников [35].

Вторичная НН встречается, как правило, в рамках гипопитуитаризма [20]. В большинстве случаев [40] при вторичной НН, развившейся вследствие макроаденомы гипофиза, после аденомэктомии функция надпочечников восстанавливается [37–39]. По данным некоторых исследований, уменьшение объема макропролактиномы на фоне лечения агонистами дофамина также приводит к устранению вторичной НН и нормализации работы надпочечников [41].

Причиной временной НН после удаления кортикотропиномы при болезни Кушинга или опухоли при АКТП-эктопированном синдроме является длительная супрессия функции кортикотрофов гипофиза высоким содержанием уровня кортизола плазмы при этих заболеваниях. Заместительная терапия ГК обычно продолжается несколько месяцев или лет, пока не восстановится нормальная деятельность гипофизарно-надпочечниковой системы, после чего ГК можно постепенно отменить. Такая же тактика применяется после удаления кортикостеромы (аденокарциномы).

Третичная НН, развивающаяся в результате подавления гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на фоне длительной терапии высокими дозами ГК, также является обратимой при постепенной отмене ГК [42]. В последующем заместительная терапия ГК назначается только в экстренных ситуациях, при интеркуррентных заболеваниях, эмоциональных и физических пе-

регрузках. Однако необходимо помнить, что в ряде случаев ятрогенная НН может быть необратимой.

Показания к терапии ДГЭА ДГЭА-С секретируется корой надпочечников и на периферии превращается в более активные половые стероиды — тестостерон и эстрогены. Низкий уровень ДГЭА наблюдается как при первичной, так и при вторичной НН. Клинически дефицит ДГЭА (слабость, снижение либидо) больше проявляется у женщин, поскольку у мужчин андрогены синтезируются еще и в тестикулах [43, 44].

Кроме того, ДГЭА является и нейростероидом, оказывая влияние на настроение, когнитивные функции и общее самочувствие. В первом рандомизированном контролируемом исследовании выяснилось, что у пациентов с первичной и вторичной НН назначение ДГЭА 50 мг/сут в течение 4 месяцев способствовало улучшению сексуальной функции, уменьшению выраженности депрессии, улучшению общего самочувствия при сравнении с плацебо [44]. Последующие исследования показали противоречивые результаты в отношении половой функции и КЖ [45, 46], при этом другие положи-

Таблица 1. Пациентка с жалобами на слабость, увеличение массы тела за последние три года

Клинический случай № 1	
Пациентка, 42 года	10 лет назад диагностирован тиреоидит Хашимото, 5 лет назад диагностирована болезнь Аддисона
Терапия	L-T4 75 мкг/сут. Гидрокортизон 20 мг (8.00) — 10 мг (14.00) — 10 мг. Флюдрокортизон 0,1 мг 1–0–0
Жалобы	Увеличение массы тела за последние три года; слабость в середине дня и ранним вечером
Рекомендовано	Уменьшить дозу гидрокортизона до 20 мг/сут. Разделить суточную дозу на три приема (10–5–5 мг) или на 4 приема (7,5–5–5–2,5 мг). Первую дозу принять сразу же после пробуждения, последнюю до 18.00

Таблица 2. Свойства препаратов ГК, МК и андрогенов для заместительной терапии НН [13, 16, 23, 47]

Стероиды	Свойства	T _{1/2} (ч)	Рекомендованная суточная доза (мг)	Рекомендованная кратность приема	Наблюдение
Глюкокортикоиды					
Гидрокортизон (кортизол)	Физиологический ГК; 96 %-таблетированный; короткий период полужизни с быстрым подъемом и быстрым снижением кортизола крови	1–2	20–25 мг при первичной НН; 15–20 мг при вторичной НН	2–3 раза в сутки (1/2–2/3 суточной дозы утром, оставшаяся часть в 12.00 или вечером)	Нет объективных критериев адекватности терапии. Мониторинг основывается на признаках избыточной или недостаточной дозы
	Гидрокортизон замедленного высвобождения (Пленадрен)			1 раз в день утром	
Кортизона ацетат	Более медленный подъем уровня кортизола крови; в печени превращается в гидрокортизон, что приводит к более медленному подъему уровня кортизола плазмы с последующим медленным снижением. На действие препарата оказывает влияние активность 11β-гидроксистероид-дегидрогеназы 1 типа		25–37,5 мг	1 раз в день	
Преднизолон	Средняя продолжительность действия; более выражен противовоспалительный эффект, чем МК-активность	12–36	3–5 мг ^b	1 раз утром	Характерно перекрестное реагирование с эндогенным кортизолом при лаб. исследовании
Дексаметазон	Лишен МК-активности, выражен противовоспалительный эффект; долгий период полувыведения, что способствует передозировке. Редко используется при НН	36–72	Нет рекомендаций	Нет рекомендаций	Не характерно перекрестное реагирование с эндогенным кортизолом при лаб. исследовании
Минералкортикоиды					
9-α-флюдрокортизон	Агонист МК		0,1 мг		
			Коррекция дозы требуется при жаркой погоде, выраженной потливости, беременности, при сопутствующей АГ	1 раз в день утром; или 1/2–0–1/2	АД, уровень натрия и калия плазмы, активность ренина плазмы (нормальный и умеренно повышенный уровень), пристрастие к соленой пище
Андрогены					
ДГЭА	Не используется в повседневной практике		25–50 мг	1 раз в сутки утром	Уровень ДГЭА-С, андростендиона, тестостерона и ССГ
	Нет лицензированного препарата. Дозировки имеющихся препаратов достигают 140 мг				

^a В основе эквивалентности дозировок лежит противовоспалительная активность. Однако чувствительность к ГК может изменяться как у одного пациента в разные дни, так и отличаться между пациентами.

^b Относительная активность преднизолона не установлена.

тельные эффекты оказались совсем минимальными.

Побочными эффектами терапии ДГЭА являются акне, гирсутизм (хотя у ряда женщин со скудным подмышечным и лобковым оволосением этот эффект является «желаемым»), алопеция, зуд. При достаточно высокой дозе возможно усиление запаха пота, особенно у пожилых женщин. В большинстве исследований назначалось 25–50 мг ДГЭА один раз в сутки. Адекватность дозы отражает общее самочувствие, выраженность подмышечного и лобкового оволосения, уровень ДГЭА-С плазмы крови, уровень тестостерона [23].

Исходя из имеющихся на сегодняшний день данных, заместительная терапия ДГЭА не рекомендуется для использования в повседневной практике при НН. Однако у женщин с гипопитуитаризмом и сопутствующей вторичной НН дефицит андрогенов выражен гораздо сильнее, чем у женщин с первичной НН. В этом случае пробная терапия ДГЭА должна назначаться только при сохранении низкого КЖ и низкого либидо, несмотря на адекватную заместительную терапию ГК и минералкортикоидами (табл. 3) [19, 47]. При отсутствии улучшения состояния на фоне 3–6-месячной терапии ДГЭА рекомендуется отменить.

Заместительная терапия минералкортикоидами

Оптимизация дозы минералкортикоидов

Ранее сообщалось, что пациенты с первичной НН получают недостаточную дозу минералкортикоидов (МК) [48, 49]. Предполагается, что при оптимизации (увеличении дозы) МК необходимо снизить дозу ГК, однако данных, подтверждающих это предположение, нет. Важно помнить, что для препаратов ГК характерна разная минералкортикоидная актив-

ность. МК-активность постепенно уменьшается в ряду препаратов: гидрокортизон, преднизолон, дексаметазон. Таким образом, при заместительной терапии дексаметазоном требуется большая доза флудрокортизона, чем при терапии гидрокортизоном.

Заместительная терапия минералкортикоидами и гипертензия

При появлении гипертензии у пациентов с НН первым шагом должна быть оценка возможной передозировки МК (или ГК) с последующим снижением дозы флудрокортизона. Даже при отсутствии четких данных за передозировку МК, доза флудрокортизона должна быть несколько снижена. Регулятором секреции альдостерона является ренин-ангиотензиновая система. АКТГ оказывает влияние только на начальные стадии биосинтеза МК, поэтому **при вторичной и третичной НН назначения МК не требуется.**

Что можно предложить пациентам с НН, получающим 25–30 мг гидрокортизона в сутки и продолжающим предъявлять жалобы на слабость и снижение работоспособности?

Последние данные свидетельствуют, что 15–20 мг гидрокортизона достаточно для заместительной терапии НН [13, 23]. После приема гидрокортизона примерно через 1–2 часа уровень кортизола достигает пиковых значений с последующим быстрым снижением до исходно низкого уровня через 5–7 часов [23]. У пациентов, получающих адекватную терапию гидрокортизоном, но продолжающих предъявлять жалобы на слабость, суточную дозу гидрокортизона необходимо разделить на два или три приема [13, 23]. Для полной имитации физиологического циркадного ритма кортизола $1/2-2/3$ су-

точной дозы принимается утром, а оставшаяся часть через 5 часов [13]. Снижение уровня кортизола к полудню или к вечеру после приема утренней дозы гидрокортизона сопровождается появлением слабости. У части пациентов при приеме гидрокортизона на ночь развивается бессонница, обусловленная повышением кортизола крови [23]. Если слабость и снижение работоспособности сохраняется, то необходимо рассмотреть терапию ГК замедленного высвобождения. Необходимо помнить, что заместительная терапия недостаточности других эндокринных желез (например, при гипотиреозе или соматотропной недостаточности) может привести к изменению уровня гидрокортизона крови. Так, гормон роста снижает активность 11β -гидроксистероид-дегидрогеназы, что сопровождается уменьшением уровня кортизола крови [50, 51].

ОНН: определение, причины. Ситуации, при которых требуется увеличение дозы ГК или переход на инъекционные формы гидрокортизона

ОНН — жизнеугрожающее состояние, возникающее у пациентов с хронической НН, требующее срочной госпитализации и терапии парентеральными ГК [19, 52, 53]. Частота ОНН при первичной НН составляет 6,6 на 100 пациенто-лет и 5,8 при вторичной НН [52]. Основными причинами ОНН являются инфекционные заболевания, лихорадка, оперативные вмешательства, беременность [52], другие сопутствующие заболевания [53]. Установлено, что основным фактором, predisposing к развитию ОНН, является незнание пациентами и их близкими лицами методов профилактики ОНН. Это распространяется и на врачей первичной медицинской помощи. Поскольку инфекционные заболевания являются основной причиной ОНН [54], очень важно начать антибактериальную терапию как можно раньше, параллельно с увеличением дозы ГК [52].

Эффективность терапии ОНН
Все пациенты с НН и их близкие должны уметь распознавать первые признаки ОНН и корректировать

Таблица 3. Пациентка с болезнью Аддисона	
Клинический случай № 2	
Пациентка, 38 лет	15 лет назад диагностирована болезнь Аддисона
Терапия	Гидрокортизон 10 мг (7.00) — 5 мг (12.00) — 5 мг (17.00). Флудрокортизон 0,1 мг 1–0–1/2
Жалобы	Отсутствие либидо, снижение работоспособности, плохая переносимость стрессорных ситуаций на работе
Рекомендовано	Начать терапию ДГЭА 25 мг 1–0–0 на протяжении 6 месяцев. В последующем возможно увеличение дозы до 50 мг под контролем уровня андрогенов и побочных эффектов

Таблица 4. Пациентка с болезнью Аддисона, гипотиреозом и сахарным диабетом	
Клинический случай № 3	
Пациентка, 42 года	20 лет назад диагностирован гипотиреоз; 15 лет назад диагностирован сахарный диабет 1 типа; 10 лет назад диагностирована болезнь Аддисона
Терапия	L-T4 62,5 мкг/сут. Гидрокортизон 10 мг (7.00) — 10 мг (13.00) — 5 мг (16.00). Флюдрокортизон 0,1 мг 1–0–0. ДГЭА 25 мг 1–0–0. Инсулин длительного действия 14 Ед в 22.00, инсулин короткого действия перед приемами пищи
Жалобы	Тошнота, рвота в течение последних 12 часов, повышение температуры тела до 39 °С, диарея
Рекомендовано	Внутримышечно ввести 100 мг гидрокортизона и вызвать скорую медицинскую помощь

дозу ГК надлежащим образом, включая использование парентеральных ГК (табл. 4). Считается, что при кратковременной физической активности увеличения дозы ГК не требуется, тогда как при длительной физической нагрузке (игра в футбол) и выраженном психоэмоциональном стрессе (потеря близкого) рекомендовано увеличить дозу гидрокортизона на 5–10 мг, в идеале — еще до стресса [19]. В случае возникновения небольших физических или эмоциональных нагрузок, при стоматологических вмешательствах достаточно увеличения дозы принимаемых ГК в 2 раза на 24 часа. При тяжелых заболеваниях, особенно сопровождающихся лихорадкой, суточная доза гидрокортизона увеличивается в 2–3 раза и составляет минимум 30–60 мг/сут (или больше в зависимости от тяжести заболевания).

Важно увеличить не только утреннюю дозу ГК, но и остальные дозы, принимаемые в течение дня. При использовании в качестве заместительной терапии гидрокортизона замедленного высвобождения (Plenadren) увеличения суточной дозы в 2–3 раза можно достигнуть увеличением кратности приема препарата — каждые 6–8 часов. При больших оперативных вмешательствах, тяжелой травме, родоразрешении, а также при диарее или рвоте гидрокортизон вводится внутривенно или внутримышечно (100–400 мг/сут).

Инструкция и наборы

для оказания экстренной помощи
Поскольку не всегда можно распознать признаки начинающейся декомпенсации НН, что приводит к отсрочке начала адекватной терапии, мы настоятельно рекомендуем всем пациентам с НН иметь при себе «карточку пациента с НН», на которой указана схема экстренной те-

рапии, схема проводимой заместительной терапии, контактная информация. Пример такой карточки, используемой в Швеции, представлен на рис. 3 [56]. Эта небольшая карточка легко помещается в кошелек и содержит информацию об экстренной помощи на шведском и английском языке. При необходимости ее легко можно адаптировать для других стран.

Также все пациенты должны быть обеспечены наборами для оказания экстренной помощи, такими как:

- 1) ректальные свечи (преднизолон-содержащие — Rectodelt 100). В одной свече содержится 100 мг преднизолона, что эквивалентно 400 мг гидрокортизона. При использовании свечей с гидрокортизоном (200 мг) уровень кортизола достигает пика уже через 1–2 часа после введения и сохраняется таковым на протяжении 8 часов [57]. При диарее эффективность свечей значительно снижается;

2) ампулы, содержащие 100 мг гидрокортизона гемисукцината, для внутримышечного или подкожного введения, шприцы и инструкция по применению при экстренных ситуациях (диарея, рвота) и в случае отсутствия эффекта при увеличении дозы таблетированного гидрокортизона. Пациенты и их близкие должны быть обучены правилам использования этих препаратов.

По данным одного из опросов, 94 % пациентов с НН всегда имели при себе Карточку пациента с НН, и только у 30 % пациентов имелся набор для экстренной медицинской помощи, 10 % пациентов сообщили, что никогда не увеличивали дозу ГК [52]. Всего лишь несколько пациентов знали, как пользоваться инъекциями из набора экстренной медпомощи, тогда как большинство пациентов полагались на помощь со стороны медицинских работников [53]. Поскольку большинство случаев ОНН развивается вне дома [58], то помимо Карточки пациенты всегда должны брать с собой и вышеупомянутый набор.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Ряд препаратов изменяет метаболизм гидрокортизона посредством воздействия на активность CYP3A4

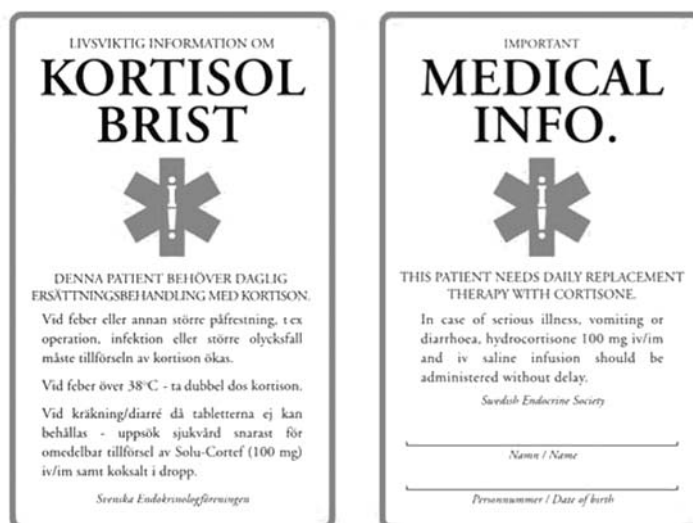


Рис. 3. В Швеции Карточка пациента с НН была разработана Dahlqvist [56] и шведской ассоциацией эндокринологов. Использование этой карточки было одобрено всеми европейскими эндокринологами. Полная версия карточки доступна по адресу <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-13-0450>

(рис. 4), поэтому доза гидрокортизона должна быть соответствующим образом скорректирована.

Заместительная терапия ГК во время беременности

В большинстве случаев в первом и втором триместре беременности увеличения дозы ГК не требуется. С наступлением третьего триместра доза гидрокортизона, как правило, увеличивается на 20–50 % [19, 58]. Также в ряде случаев в последнем триместре необходимо увеличение дозы МК, поскольку при увеличении срока беременности усиливается антиминералкортикоидная активность прогестерона [19]. Подбор дозы должен осуществляться по уровню калия и артериальному давлению. Исследование уровня ренина во время беременности неинформативно [58].

Перспективы заместительной терапии НН

Появление препаратов ГК с замедленным высвобождением позволило бы повысить уровень кортизола крови в ранние утренние часы еще до появления слабости у пациентов с НН, что улучшило бы их КЖ [59]. По данным небольшого исследования, в котором 7 пациентам на протяжении трех месяцев проводилась помповая терапия гидрокортизоном в постоянном режиме, удалось максимально точно сымитировать физиологический циркадный ритм кортизола, что позволило уменьшить суточную дозу гидрокортизона и улучшить общее самочувствие [30, 60]. Однако в повседневной клинической практике такая терапия не нашла применения.

В настоящее время в некоторых странах Европы доступен таблетированный гидрокортизон замедленного высвобождения Пленадрен (Plenadren), ранее известный как Дуокорт (Duocort) [12, 26]. Уникальная структура таблетки позволяет принимать препарат один раз в день — утром. После приема из внешней оболочки таблетки немедленно высвобождается гидрокортизон, тогда как из внутреннего слоя гидрокортизон высвобождается постепенно в течение всего дня. По данным одного из исследований, на фо-

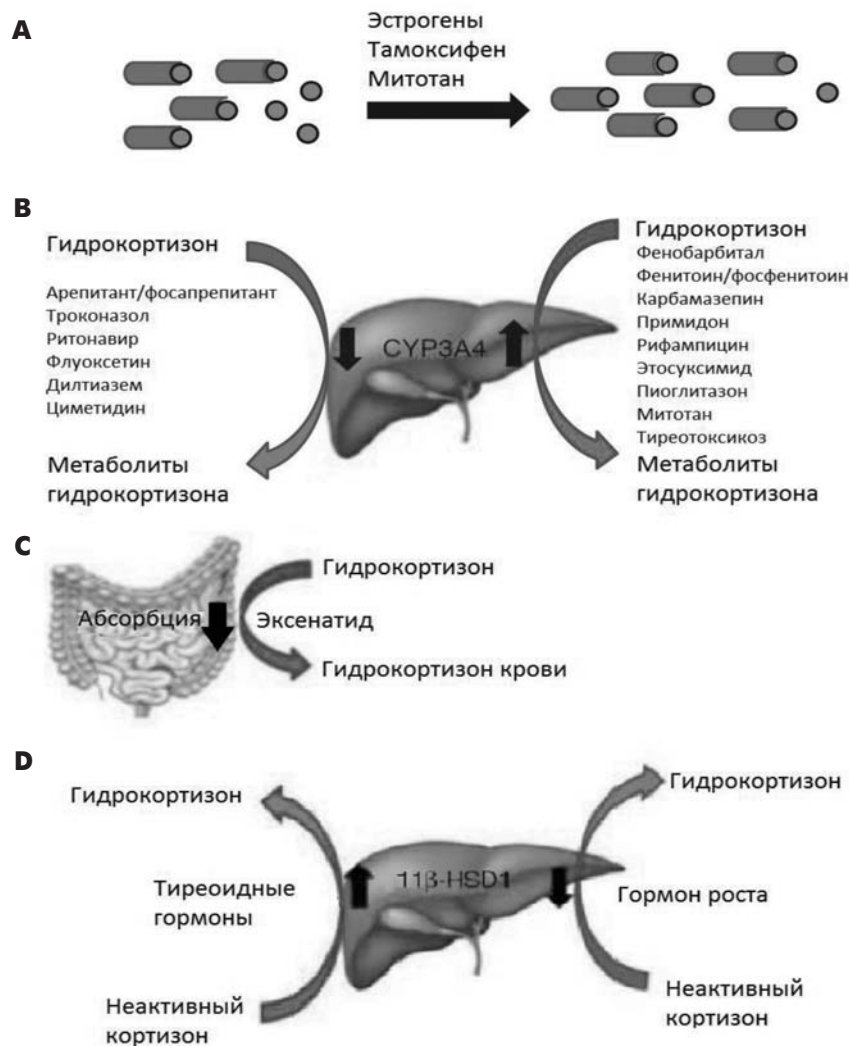


Рис. 4. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами. (А) Препараты, усиливающие продукцию кортизол-связывающего глобулина, снижают содержание свободного гидрокортизона. (В) Препараты, влияющие на активность CYP3A4, могут способствовать повышению или снижению уровня гидрокортизона. (С) Препараты, влияющие на абсорбцию гидрокортизона в кишечнике. (D) Препараты, оказывающие влияние на 11β-гидроксистероид-дегидрогеназу 1 типа (11β-HSD1), изменяют период полужизни гидрокортизона. Полная версия рисунка доступна по адресу <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-13-0450>

не терапии Пленадреном улучшилось КЖ, АД и другие метаболические параметры [61].

Недавно были опубликованы результаты рандомизированного клинического исследования по лечению ревматоидного артрита. В исследовании пациенты принимали новый препарат — Лодотру (Lodotra, Mundipharma, Cambridge, UK), являющийся модифицированной формой преднизона замедленного высвобождения. На фоне новой терапии частота предутренних обострений болей в суставах была значительно меньше, чем на фоне стандартной терапии преднизолоном [62]. Пациенты с НН, получавшие Лодотру,

реже предъявляли жалобы на утреннюю слабость по сравнению с группой пациентов, получавших стандартную терапию преднизолоном. Результаты этого исследования еще раз подчеркивают важность повышения уровня кортизола в ранние утренние часы еще до пробуждения [63].

Терапия будущего

Новая таблетированная форма гидрокортизона замедленного высвобождения Хронокорт (Chronocort, Diurnal Limited, Cardiff, UK) позволяет лучше имитировать физиологическую секрецию кортизола по сравнению с классической замести-

тельной терапией [59]. Препарат принимается в 22 часа, через 6–8 часов уровень кортизола начинает повышаться и к 6–7 часам утра достигает максимальных значений — 380 нмоль/л, что соответствует физиологическому ритму секреции кортизола [11].

Заключение

На фоне современной заместительной терапии ГК продолжительность жизни пациентов с НН увеличилась, однако ведение таких пациентов остается сложной задачей. Имеющиеся схемы заместительной терапии являются нефизиологичными, что приводит к низкому КЖ у пациентов с НН и более высокой частоте летальных исходов по сравнению с общей популяцией. Более того, отсутствие нормального циркадного ритма кортизола сопровождается риском развития ССЗ и остеопороза. Помимо того что уровень кортизола крови разительно отличается между пациентами, изменение кортизола в течение дня, в ответ на стрессовые ситуации или интеркуррентные заболевания также разное. Такие колебания требуют индивидуального подхода — разделения суточной дозы ГК на 2, 3 или даже 4 приема. Такая пожизненная терапия нарушает обычную деятельность человека и постоянно напоминает ему о заболевании. Часто пациенты пропускают очередной прием ГК. Пациенты с НН и их близкие должны знать симптомы декомпенсации НН, способы профилактики ОНН. Надеемся, что новые препараты гидрокортизона, принимаемые один раз в день, позволяют максимально точно имитировать физиологический ритм секреции кортизола и улучшат контроль над заболеванием.

Литература

- Dunlop D. Eighty-six cases of Addison's disease // *BMJ*, 1963, 2887–891 (doi:10.1136/bmj.2.5362.887).
- Mason AS, Meade TW, Lee JA & Morris JN. Epidemiological and clinical picture of Addison's disease // *Lancet*, 1968, 2, 744–747 (doi:10.1016/S0140-6736(68)90948-3).
- Druce MR, Akker SL, Chew SL, Drake WM & Grossman AB. Morbidity in patients on long-term steroid replacement therapy // *Clinical Endocrinology*, 2010, 72, 564–570 (doi:10.1111/j.1365-2265.2009.03656.x).
- Bergthorsdottir R, Leonsso-Zachrisson M, Oden A & Johannsson G. Premature mortality in patients with Addison's disease: a population-based study // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2006, 91, 4849–4853 (doi:10.1210/jc.2006-0076).
- Bensing S, Brandt L, Tabaroj F, Sjoberg O, Nilsson B, Ekblom A, Blomqvist P & Kampe O. Increased death risk and altered cancer incidence pattern in patients with isolated or combined autoimmune primary adrenocortical insufficiency // *Clinical Endocrinology*, 2008, 69, 697–704 (doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03340.x).
- Rosen T & Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* 1990 336 285–288. (doi:10.1016/0140-6736(90)91812-0)
- Gaillard RC, Mattsson AF, Akerblad AC, Bengtsson BA, Cara J, Feldt-Rasmussen U, Koltowska-Haęggstroń M, Monson JP, Saller B, Wilton P et al. Overall and cause-specific mortality in GH-deficient adults on GH replacement // *European Journal of Endocrinology*, 2012, 166, 1069–1077 (doi:10.1530/EJE-11-1028).
- Filipsson H, Monson JP, Koltowska-Haęggstroń M, Mattsson A & Johannsson G. The impact of glucocorticoid replacement regimens on metabolic outcome and comorbidity in hypopituitary patients // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2006, 91, 3954–3961 (doi:10.1210/jc.2006-0524).
- Forss M, Batcheller G, Skrtic S & Johannsson G. Current practice of glucocorticoid replacement therapy and patient-perceived health outcomes in adrenal insufficiency – a worldwide patient survey // *BMC Endocrine Disorders*, 2012, 12, 8 (doi:10.1186/1472-6823-12-8).
- Hahner S, Loeffler M, Fassnacht M, Weismann D, Koschker A-C, Quinkler M, Decker O, Arlt W & Allolio B. Impaired subjective health status in 256 patients with adrenal insufficiency on standard therapy based on cross-sectional analysis // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2007, 92, 3912–3922 (doi:10.1210/jc.2007-0685).
- Debono M, Ghobadi C, Rostami-Hodjegan A, Huatan H, Campbell MJ, Newell-Price J, Darzy K, Merke DP, Arlt W & Ross RJ. Modified-release hydrocortisone to provide circadian cortisol profiles // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2009, 94 1548–1554 (doi:10.1210/jc.2008-2380).
- Johannsson G, Filipsson H, Bergthorsdottir R, Lennernas H & Skrtic S. Long-acting hydrocortisone for glucocorticoid replacement therapy // *Hormone Research*, 2007, 68, 182–188 (doi:10.1159/000110621).
- Debono M, Ross RJ & Newell-Price J. Inadequacies of glucocorticoid replacement and improvements by physiological circadian therapy // *European Journal of Endocrinology*, 2009, 160, 719–729 (doi:10.1530/EJE-08-0874).
- Arlt W, Rosenthal C, Hahner S & Allolio B. Quality of glucocorticoid replacement in adrenal insufficiency: clinical assessment vs. timed serum cortisol measurements // *Clinical Endocrinology*, 2006, 64, 384–389 (doi:10.1111/J.1365-2265.206.02473.x).
- Plat L, Leproult R, L'Hermite-Baleriaux M, Fery F, Mockel J, Polonsky KS & Van Cauwer E. Metabolic effects of short-term elevations of plasma cortisol are more pronounced in the evening than in the morning // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1999, 84, 3082–3092 (doi:10.1210/jc.84.9.3082).
- Koetz K, Kienitz T & Quinkler M. Management of steroid replacement in adrenal insufficiency // *Minerva Endocrinologica*, 2010, 35, 61–72.
- Neary N & Nieman L. Adrenal insufficiency-etiology, diagnosis and treatment // *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*, 2010, 17, 217–223 (doi:10.1097/MED.0b013e328338f608).
- Simon N, Castinetti F, Ouliac F, Lesavre N, Brue T & Oliver C. Pharmacokinetic evidence for suboptimal treatment of adrenal insufficiency with currently available hydrocortisone tablets // *Clinical Pharmacokinetics*, 2010, 49, 455–463 (doi:10.2165/11531290-000000000-00000).
- Quinkler M & Hahner S. What is the best long-term strategy for patients with primary adrenal insufficiency? // *Clinical Endocrinology*, 2012, 76, 21–25 (doi:10.1111/j.1365-2265.2011.04103.x).
- Oelkers W. Adrenal insufficiency // *New England Journal of Medicine*, 1996, 335, 1206–1212 (doi:10.1056/NEJM199610173351607).
- Arlt W & Allolio B. Adrenal insufficiency // *Lancet*, 2003, 361, 1881–1893 (doi:10.1016/S0140-6736(03)13492-7).
- Lova's K, Gjesdal CG, Christensen M, Wolff AB, Almas B, Svartberg J, Fougner KJ, Syversen U, Bollerslev J, Falch JA et al. Glucocorticoid replacement therapy and pharmacogenetics in Addison's disease // *European Journal of Endocrinology*, 2009, 160, 993–1002 (doi:10.1530/EJE-08-0880).
- Reisch N & Arlt W. Fine tuning for quality of life: 21st century approach to treatment of Addison's disease // *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 2009, 38, 407–418 (doi:10.1016/j.jecl.2009.01.008).
- Gronfier C, Simon C, Piquard F, Ehrhart J & Brandenberger G. Neuroendocrine processes underlying ultradian sleep regulation in man // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1999, 84, 2686–2690 (doi:10.1210/jc.84.8.2686).
- Buckley TM & Schatzberg AF. Review: On the interactions of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and sleep: normal HPA axis activity and circadian rhythm, exemplary sleep disorders // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2005, 90, 3106–3114 (doi:10.1210/jc.2004.1056).
- Johannsson G, Bergthorsdottir R, Nilsson AG, Lennernas H, Hedner T & Skrtic S. Improving glucocorticoid replacement therapy using a novel modified-release hydrocortisone tablet: a pharmacokinetic study // *European Journal of Endocrinology*, 2009, 161, 119–130 (doi:10.1530/EJE-09-0170).
- Lennernas H, Skrtic S & Johannsson G. Replacement therapy of oral hydrocortisone in adrenal insufficiency: the influence of gastrointestinal factors // *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 2008, 4, 749–758 (doi:10.1517/17425255.4.6.749).
- Czock D, Keller F, Rasche FM & Haussler U. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids // *Clinical Pharmacokinetics*, 2005, 44, 61–98 (doi:10.2165/00003088-200544010-00003).

29. Lova's K, Loge JH & Husebye ES. Subjective health status in Norwegian patients with Addison's disease // *Clinical Endocrinology*, 2002, 56, 581–588 (doi:10.1046/j.1365-2265.2002.01466.x).
30. Merza Z, Rostami-Hodjegan A, Memmott A, Doane A, Ibbotson V, Newell-Price J, Tucker GT & Ross RJ. Circadian hydrocortisone infusions in patients with adrenal insufficiency and congenital adrenal hyperplasia // *Clinical Endocrinology*, 2006, 65, 45–50 (doi:10.1111/j.1365-2265.2006.02544.x).
31. Nordenstrom A, Marcus C, Axelsson M, Wedell A & Ritzen EM. Failure of cortisone acetate treatment in congenital adrenal hyperplasia because of defective 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase reductase activity // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1999, 84, 1210–1213 (doi:10.1210/jc.84.4.1210).
32. Koetz KR, Ventz M, Diedrich S & Quinkler M. Bone mineral density is not significantly reduced in adult patients on low-dose glucocorticoid replacement therapy // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2012, 97, 85–92 (doi:10.1210/jc.2011-2036).
33. McConnell EM, Bell PM, Ennis C, Hadden DR, McCance DR, Sheridan B & Atkinson AB. Effects of low-dose oral hydrocortisone replacement versus short-term reproduction of physiological serum cortisol concentrations on insulin action in adult-onset hypopituitarism // *Clinical Endocrinology*, 2002, 56, 195–201 (doi:10.1046/j.0300-0664.2001.01447.x).
34. Stavreva DA, Wiench M, John S, Conway-Campbell BL, McKenna MA, Pooley JR, Johnson TA, Voss TC, Lightman SL & Hager GL. Ultradian hormone stimulation induces glucocorticoid receptor-mediated pulses of gene transcription // *Nature Cell Biology*, 2009, 11, 1093–1102 (doi:10.1038/ncb1922).
35. Smans LC & Zelissen PM. Partial recovery of adrenal function in a patient with autoimmune Addison's disease. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2008, 31, 672–674.
36. Smans LC & Zelissen PM. Does recovery of adrenal function occur in patients with autoimmune Addison's disease? // *Clinical Endocrinology*, 2011, 74, 434–437 (doi:10.1111/j.1365-2265.2010.03944.x).
37. Arafah BM. Reversible hypopituitarism in patients with large on functioning pituitary adenomas // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1986, 62, 1173–1179 (doi:10.1210/jcem-62-6-1173).
38. Arafah BM, Kailani SH, Nekl KE, Gold RS & Selman WR. Immediate recovery of pituitary function after transphenoidal resection of pituitary macroadenomas // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1994, 79, 348–354 (doi:10.1210/jc.79.2.348).
39. Nomikos P, Ladar C, Fahlbusch R & Buchfelder M. Impact of primary surgery on pituitary function in patients with nonfunctioning pituitary adenomas – a study in 721 patients // *Acta Neurochirurgica*, 2004, 146, 27–35 (doi:10.1007/s00701-003-0174-3).
40. Wichers-Rother M, Hoven S, Kristof RA, Bliesener N & Stoffel-Wagner B. Non-functioning pituitary adenomas endocrinological and clinical outcome after transphenoidal and transcranial surgery // *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 2004, 112, 323–327 (doi:10.1055/s-2004-820914).
41. Colao A, Giovanni V, Cappabianca P, Briganti F, Ciccarelli A, De Rosa M, Zarilli S & Lombardi G. Outcome of cabergoline treatment in men with prolactinoma: effects of 24-month treatment on prolactin levels, tumor mass, recovery of pituitary function, and semen analysis // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2004, 89, 1704–1711 (doi:10.1210/jc.2003-030979).
42. Henzen C, Suter A, Lerch E, Urbinelli R, Schorno XH & Briner VA. Suppression and recovery of adrenal response after short-term, high-dose glucocorticoid treatment // *Lancet*, 2000, 355, 542–545 (doi:10.1016/S0140-6736(99)06290-X).
43. Miller KK, Sesmilo G, Schiller A, Schoenfeld D, Burton S & Klibanski A. Androgen deficiency in women with hypopituitarism // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2001, 86, 561–567 (doi:10.1210/jc.86.2.561).
44. Arlt W, Callies F, van Vlijmen JC, Koehler I, Reincke M, Bidlingmaier M, Huebler D, Oettel M, Ernst M, Schulte HM et al. Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency // *New England Journal of Medicine*, 1999, 341, 1013–1020 (doi:10.1056/NEJM19990303411401).
45. Alkatib AA, Cosma M, Elamin MB, Erickson D, Swiglo BA, Erwin PJ & Montori VM. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials in DHEA treatment effects on quality of life in women with adrenal insufficiency // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2009, 94, 3676–3681 (doi:10.1210/jc.2009-0672).
46. Johannsson G, Burman P, Wiren L, Engstrom BE, Nilsson AG, Ottosson M, Jonsson B, Bengtsson BA & Karlsson FA. Low dose dehydroepiandrosterone affects behavior in hypopituitary androgen-deficient women: a placebo-controlled trial // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2002, 87, 2046–2052 (doi:10.1210/jc.87.5.2046).
47. Grossman AB. The diagnosis and management of central hypoadrenalism // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2010, 95, 4855–4863 (doi:10.1210/jc.2010-0982).
48. Smith SJ, Markandu ND, Banks RA, Dorington-Ward P, MacGregor GA, Bayliss J, Prentice MG & Wise P. Evidence that patients with Addison's disease are undertreated with fludrocortisone // *Lancet*, 1984, 1, 11–14 (doi:10.1016/S0140-6736(84)90181-8).
49. Zelissen PMJ. Addison Patients in The Netherlands. Medical Report of the Survey. Dutch Addison Society, 1994.
50. Filipsson H & Johannsson G. GH replacement in adults: interactions with other pituitary hormone deficiencies and replacement therapies // *European Journal of Endocrinology*, 2009, 161, S85–S95 (doi:10.1530/EJE-09-0319).
51. Filipsson H & Johannsson G. Management of glucocorticoid replacement in adult growth hormone deficiency // *Hormone Research*, 2007, 67, 155–164 (doi:10.1159/000097573).
52. Hahner S, Loeffler M, Bleecken B, Drechsler C, Milovanovic D, Fassnacht M, Ventz M, Quinkler M & Allolio B. Epidemiology of adrenal crisis in chronic adrenal insufficiency // *European Journal of Endocrinology*, 2010, 162, 597–602 (doi:10.1530/EJE-09-0884).
53. White K & Arlt W. Adrenal crisis in treated Addison's disease: a predictable but under-managed event // *European Journal of Endocrinology*, 2010, 162, 115–120 (doi:10.1530/EJE-09-0559).
54. Smans L, Souverein P, Leufkens H, Hoepelman A & Zelissen P. Increased risk of infections in patients with primary adrenalin sufficiency: a cohort study // *European Journal of Endocrinology*, 2013, 168, 609–614 (doi:10.1530/EJE-12-0879).
55. Toothaker RD, Sundaresan GM, Hunt JP, Goehl TJ, Rotenberg KS, Prasad VK, Craig WA & Welling PG. Oral hydrocortisone pharmacokinetics: a comparison of fluorescence and ultraviolet high-pressure liquid chromatographic assays for hydrocortisone in plasma // *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1982, 71, 573–576 (doi:10.1002/jps.2600710522).
56. Dahlqvist P, Bending S, Ekwall O, Wahlberg J, Bergthorsdottir R & Hulting AL. A national medical emergency card for adrenalin sufficiency. A new warning card for better management and patient safety // *Lakartidningen*, 2011, 108, 2226–2267.
57. Newrick PG, Braatvedt G, Hancock J & Corral RJ. Self-management of adrenal insufficiency by rectal hydrocortisone // *Lancet*, 1990, 335212–213 (doi:10.1016/0140-6736(90)90289-H).
58. Lebbe M & Arlt W. What is the best diagnostic and therapeutic management strategy for an Addison patient during pregnancy? // *Clinical Endocrinology*, 2013, 78, 497–502 (doi:10.1111/cen.12097).
59. Newell-Price J, Whiteman M, Rostami-Hodjegan A, Darzy K, Shalet S, Tucker GT & Ross RJ. Modified-release hydrocortisone for circadian therapy: a proof-of-principle study in dexamethasone suppressed normal volunteers // *Clinical Endocrinology*, 2008, 68, 130–135 (doi:10.1111/j.1365-2265.2007.03011.x).
60. Lova's K & Husebye ES. Continuous subcutaneous hydrocortisone infusion in Addison's disease // *European Journal of Endocrinology*, 2007, 157, 109–112 (doi:10.1530/EJE-07-0052).
61. Johannsson G, Nilsson AG, Bergthorsdottir R, Burman P, Dahlqvist P, Ekman B, Engstrom BE, Olsson T, Ragnarsson O, Ryberg M et al. Improved cortisol exposure-time profile and outcome in patients with adrenal insufficiency: a prospective randomized trial of a novel dual-release formulation // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2012, 97, 473–481 (doi:10.1210/jc.2011-1926).
62. Buttgeriet F, Doering G, Schaeffler A, Witte S, Sierakowski S, Gromnica-Ihle E, Jeka S, Krueger K, Szechinski J & Alten R. Efficacy of modified-release versus standard prednisone to reduce duration of morning stiffness of the joints in rheumatoid arthritis (CAPRA-1): a double-blind, randomised controlled trial // *Lancet*, 2008, 371, 205–214 (doi:10.1016/S0140-6736(08)60132-4).
63. Langenheim J, Ventz M, Hinz A & Quinkler M. Modified-release prednisone decreases complaints and fatigue compared to standard prednisolone in patients with adrenal insufficiency // *Hormone and Metabolic Research*, 2013, 45, 96–101 (doi:10.1055/S-0032-1316293).