

Острая надпочечниковая недостаточность

Расширенный реферат статьи B. Allolio. Extensive expertise in endocrinology. Adrenal crisis // Eur J Endocrinol., 2015, Vol. 172 (3), R115–24.

Реферат подготовлен Ю.А. Мануйловой.

Адреналовый криз является жизнеугрожающим состоянием и сопровождается высокой смертностью пациентов с надпочечниковой недостаточностью. Частота адреналовых кризов у пациентов, получающих заместительную терапию, составляет 5–10 на 100 пациенто-лет, а уровень смертности вследствие адреналового криза — 0,5 на 100 пациенто-лет. В большинстве случаев при этом состоянии наблюдаются выраженное ухудшение самочувствия, гипотония, тошнота, рвота и лихорадка, все эти симптомы быстро купируются парентеральным введением гидрокортизона. Основной причиной адреналового криза являются инфекционные заболевания. В этом случае вследствие недостаточного повышения уровня кортизола выделяются провоспалительные цитокины (например, фактор некроза опухоли альфа) и увеличивается чувствительность к их токсическому эффекту. Кроме того, провоспалительные цитокины могут ослаблять функцию глюкокортикоидных рецепторов, что усугубляет выраженность надпочечниковой недостаточности. Терапия адреналового криза проста и эффективна, заключается во внутривенном введении гидрокортизона (исходно болюсно 100 мг с последующим введением 200 мг в течение 24 часов в виде непрерывной инфузии) и физиологического раствора (1000 мл в течение первого часа). С целью предупреждения возникновения адреналового криза требуется увеличение дозы гидрокортизона в ряде случаев (например, при хирургическом вмешательстве или инфекционном заболевании). Обучение пациента является ключевым фактором для самостоятельной коррекции дозы глюкокортикоидов, однако современные методы обучения недостаточно эффективны. Возникает вопрос о необходимости усовершенствования образовательной стратегии. Каждый пациент должен иметь при себе паспорт пациента с надпочечниковой недостаточностью и быть обеспечен всем необходимым для самостоятельного парентерального введения гидрокортизона. Гидрокортизон в шприц-ручке позволяет преодолеть трудности как психологического, так и медицинского плана, возникающие у пациентов при самостоятельном введении гидрокортизона. Ожидается, что улучшение качества образования пациентов и меры по упрощению самостоятельного парентерального введения гидрокортизона будут способствовать значительному снижению заболеваемости и смертности вследствие уменьшения частоты развития адреналового криза.

Введение

Этот обзор основан как на персональном опыте исследователей, так и на анализе литературных данных. Он преследует цель установить наиболее эффективные методы, способствующие уменьшению заболеваемости и смертности вследствие адреналового криза. Эндокринолог обычно является первым специалистом, который диагностирует и начинает лечение надпочечниковой недостаточности у пациентов, в течение многих месяцев подвергавшихся бесполезным и многочисленным обследованиям. Обычно через 24 часа после начала терапии отмечается значительное улучшение самочувствия, часто воспринимаемое пациентами как «чудо». Такая быстрая компенсация и достижение клинического результата долгие десятилетия вводило в заблуждение специалистов, полагающих, что у пациентов, получающих заместительную терапию, отсутствуют ограничения в жизнедеятельности и

их продолжительность жизни приравнивается к среднестатистической [1–3]. И только в последние годы стало очевидным, что улучшение самочувствия у таких пациентов происходит не в полном объеме, несмотря на современную заместительную терапию [4–9]. Причины этого явления остаются не до конца понятными и, помимо всего прочего, включают нефизиологическую заместительную терапию глюкокортикоидами без учета циркадного ритма кортизола [10–14], дефицит ЭДГА [15–17] и снижение секреции адреналина мозговым слоем надпочечников [18, 19]. Не так давно было показано, что уровень смертности повышен также и у пациентов с хронической надпочечниковой недостаточностью, получающих стандартную заместительную терапию [20, 21]. Это наблюдение справедливо и для пациентов с вторичной надпочечниковой недостаточностью [22–24]. Более чем двукратное превышение среднес-

татистического уровня смертности при первичной надпочечниковой недостаточности обусловлено в основном сердечно-сосудистыми причинами и инфекционными заболеваниями [20, 21].

Следует отметить, что адреналовый криз также вносит вклад в увеличение уровня смертности среди пациентов с хронической надпочечниковой недостаточностью. В норвежском исследовании 130 умерших пациентов с болезнью Аддисона причиной смерти в 15 % случаев явилась надпочечниковая недостаточность, чаще всего — вследствие аддисонического криза [25]. При анализе двух шведских регистров пациентов с болезнью Аддисона «эндокринные причины» смерти указывались в 12,6 и 8,3 % соответственно, также с акцентом на роли адреналового криза [20, 21]. Сходные данные получены при анализе причин смерти 1286 шведских пациентов с гипопитуитаризмом: основной причиной являлся адреналовый

Таблица 1. Определение и степени адреналового криза

<p>Определение: (А): выраженное ухудшение самочувствия, сопровождающееся по меньшей мере двумя следующими состояниями:</p> <ul style="list-style-type: none"> • гипотонией (систолическое АД < 100 мм рт. ст.); • тошнотой или рвотой; • выраженной усталостью; • лихорадкой; • сонливостью; • гипонатриемией (≤ 132 ммоль/л) или гиперкалиемией; • гипогликемией. <p>(В): парентеральное введение глюкокортикоидов (гидрокортизон) улучшает клиническую картину</p>
<p>Степени:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 — только амбулаторная помощь; • 2 — госпитализация в отделение общей терапии; • 3 — госпитализация в реанимационное отделение; • 4 — смерть вследствие адреналового криза (с/без парентерального введения глюкокортикоидов)

криз, возникший на фоне острого стресса или интеркуррентных заболеваний [24].

У пациентов, получающих стандартную заместительную терапию, адреналовый криз возникает с частотой 5–10 на 100 пациенто-лет. Частота развития аддисонического криза, по данным различных исследований, сходна: так, в ретроспективном анализе 444 пациентов с первичной и вторичной надпочечниковой недостаточностью эта цифра составила 6,3 на 100 пациенто-лет [26], в другом исследовании [27] взрослых пациентов с врожденной надпочечниковой гиперплазией — 5,7 на 100 пациенто-лет, при изучении Ritzel с коллегами [28] пациентов после двусторонней адреналэктомии по поводу синдрома Кушинга — 9,3 на 100 пациенто-лет. В настоящее время наиболее масштабным является анализ, который проводился группой поддержки пациентов с болезнью Аддисона посредством почтовой службы и включил 841 пациента из Великобритании, Канады, Австралии и Новой Зеландии: выявлена сходная частота адреналовых кризов — 8 на 100 пациенто-лет [29]. Однако все ретроспективные исследования имеют некоторые ограничения. В первом проспективном исследовании [30] выявлено 64 адреналовых криза у 767,5 пациенто-лет (8,3 на 100 пациенто-лет). Таким образом, примерно у каждого двенадцатого пациента развивалось жизнеугрожающее состояние в течение года, что указывает на достаточно высокую его распространен-

ность. Хорошо известен тот факт, что адреналовые кризы возникают с различной частотой у разных пациентов: в то время как одни подвержены рецидивирующим кризам, другие в течение десятилетий могут не перенести ни единого [26, 29]. Причины этой вариабельности неизвестны.

Следует отметить, что в первом проспективном исследовании четыре пациента умерли вследствие адреналового криза в течение двух лет (таким образом, смертность составила 0,5 на 100 пациенто-лет). Если эти данные получают подтверждение в последующих исследованиях, это будет означать неприемлемо высокий уровень смертности, учитывая, что адреналовый криз поддается лечению. Популяция Евросоюза составляет 507 млн человек, а распространенность надпочечниковой недостаточности — 2,18–4,20 на 10 тыс. [31], таким образом, в Евросоюзе от 110 526 до 212 940 пациентов с надпочечниковой недостаточностью, что предполагает при сложившейся ситуации от 5526 до 10 647 смертей вследствие адреналового криза на протяжении 10 лет.

Клинический случай

У 40-летнего мужчины с болезнью Аддисона, получавшего заместительную терапию около 20 лет, возникли диарея и рвота. Его дочери недавно перенесли гастроэнтерит, вызванный норовирусом. Пациент увеличил дозу перорального гидрокортизона, но его состояние прогрессивно ухудшалось. Жена предложила обра-

титься за квалифицированной помощью, однако пациент отклонил это предложение, решив, что сможет справиться самостоятельно. Он вновь увеличил дозу перорального гидрокортизона. На следующий день возникли симптомы сердечно-сосудистой недостаточности, пациент был экстренно госпитализирован. По прибытии в госпиталь немедленно начаты реанимационные мероприятия одновременно с внутривенной инфузией гидрокортизона и регидратацией. Несмотря на кратковременную стабилизацию состояния, сердечно-легочная реанимация оказалась неэффективной, и пациент умер вследствие адреналового криза. По имеющимся сообщениям, одна из его дочерей позже говорила своим ровесникам, что она несёт ответственность за смерть отца, так как была источником инфекции.

Анализ этого клинического случая позволяет сделать следующие выводы: гастроэнтерит может индуцировать адреналовый криз; приём гидрокортизона *per os*, даже при увеличении дозы, часто оказывается недостаточно эффективным для предупреждения криза; обучение пациентов в настоящее время не даёт ожидаемых результатов; нежелание обратиться за квалифицированной медицинской помощью сопровождается огромным риском для жизни пациента.

Умерший больной неоднократно проходил обучение на амбулаторном приеме, обеспечивался буклетами с детальной информацией о своем заболевании, что, однако, не позволило ему избежать опасного осложнения. Таким образом, требуются более эффективные меры для предотвращения смерти вследствие адреналового криза.

Клиническая картина

Адреналовый криз сопровождается выраженной гипотонией и клиническими признаками гиповолемии. При исследовании сердечно-сосудистой системы выявляются изменения на электрокардиограмме и признаки кар-

диомиопатии [32–35]. Пациенты часто предъявляют жалобы на усталость, утомляемость и депрессию, в большом проценте случаев возникают анорексия, тошнота и рвота [26, 29], которые зачастую ошибочно интерпретируются как проявления желудочно-кишечного заболевания [36]. Помимо этого, пациенты могут предъявлять жалобы на абдоминальную боль, расценивающиеся как перитонит [37]. Повышение температуры связано с наличием инфекционного заболевания, спровоцировавшего аддисонический криз, но иногда гипертермия рассматривается как лихорадка неясного генеза [38]. В более поздней стадии у пациентов может возникнуть ухудшение когнитивных способностей и выраженная сонливость [36].

При длительно существующей недиагностированной надпочечниковой недостаточности прогрессивно ухудшается общее самочувствие больных в течение недель, месяцев и даже лет с усугублением усталости, анорексии и снижения веса. Характерным признаком первичной надпочечниковой недостаточности является гиперпигментация, связанная с гиперсекрецией проопимеланокортина, что помогает в диагностическом поиске [31]. В начале заболевания значительной доле пациентов устанавливается психиатрический диагноз, например нервная анорексия [36, 39], назначаются дорогостоящие и многочисленные, часто повторяющиеся обследования, включающие эндоскопические и визуализирующие методы. Однако в конце концов острая декомпенсация заболевания в виде аддисонического криза провоцируется стрессовыми ситуациями (например, хирургическим лечением или инфекционным заболеванием).

Многочисленные исследования изучали причины адреналового криза у пациентов с уже диагностированной хронической надпочечниковой недостаточностью [26–29, 40]. Наиболее частым провоцирующим фактором являются

инфекционные заболевания, в частности гастроэнтериты, помимо этого, хирургическое лечение, чрезмерная физическая активность, эмоциональный стресс и несчастные случаи вносят вклад в декомпенсацию надпочечниковой недостаточности [29, 30]. Следует отметить, что прекращение глюкокортикоидной терапии (самостоятельно пациентом или по рекомендации лечащего врача) также способствует возникновению адреналового криза. Однако, как показало недавнее исследование, примерно в 10 % случаев этиологический фактор декомпенсации остается невыясненным [30].

По опыту авторов этой статьи, развитие адреналового криза обычно занимает несколько часов. Однако существуют глобальные вариации временного интервала, например у детей аддисонический криз развивается крайне быстро. Кроме того, симптомы гипогликемии более характерны для детей, чем для взрослых [41, 42]. При опросе 37 пациентов в рамках проспективного исследования [43], имевших в анамнезе криз, выяснилось, что медиана времени от первых симптомов до контакта с врачом составляла 135 минут (интервал от 5 мин до 7 дней) [неопубликованные данные].

Определение адреналового криза

При планировании проспективного исследования частоты адреналового криза у пациентов с уже диагностированной надпочечниковой недостаточностью, возникла необходимость в четкой дефиниции этого состояния. Отсутствие информации в книгах, буклетах и другой печатной продукции сподвигло авторов на создание их собственного определения: адреналовый криз — выраженное ухудшение общего состояния здоровья с наличием по меньшей мере двух компонентов: гипотонии (систолическое артериальное давление < 100 мм рт. ст.), тошноты или рвоты, тяжелой лихорадки, гипонатриемии, гипогликемии и гиперкалиемии, тре-

бующее парентерального введения глюкокортикоидов. Однако, по данным ряда авторов, гипонатриемия и гиперкалиемия имеют небольшое диагностическое значение.

Помимо дефиниции адреналового криза, была разработана система градации в зависимости от необходимого лечения (1 степень — амбулаторная помощь, 2 степень — госпитализация в общее отделение, 3 степень — госпитализация в отделение интенсивной терапии) и исходов заболевания (4 степень — смерть вследствие адреналового криза).

Возможно внесение дополнений и изменений в это определение. В частности, следует рассмотреть необходимость включения в него обратимости/необратимости симптомов на фоне терапии глюкокортикоидами. Как показывает практика, не всегда лечение способствует улучшению самочувствия. Так, у пациента после адреналэктомии по поводу метастазов АКТГ-секретирующей опухоли отсутствовал эффект от внутривенного введения глюкокортикоидов. Позже у него было диагностировано прободение кишечника.

Модифицированное определение представлено в табл. 1. Предполагается, что оно будет иметь клиническую ценность и служить практическим инструментом для будущих проспективных исследований.

Патофизиология адреналового криза

Патофизиология адреналового криза изучена недостаточно. Наличие гипотензии может быть объяснено снижением пермиссивного эффекта глюкокортикоидов на адренергические рецепторы [44–47] и уменьшением объема циркулирующей жидкости вследствие дефицита натрия на фоне нарушения минералокортикоидной активности [31, 48]. Уменьшение объема усугубляется рвотой и диареей. Хорошо известно, что лихорадка и инфекционные заболевания сопровождаются увеличением уровня цир-

Таблица 2. Терапия адреналового криза (модификация [49])	
Терапия	Доза/мероприятия
Гидрокортизон	100 мг болюсно с последующим введением 200 мг в день в виде непрерывной инфузии или частых в/в (или в/м) болюсов (50 мг) каждые 6 часов
Внутривенная регидратация	1000 мл 0,9 % раствора NaCl в течение первых 60 минут с дальнейшим приростом жидкости (0,9 % р-р NaCl) в соответствии с индивидуальными требованиями пациента (клиника или центральное венозное давление), частый гемодинамический мониторинг с целью предотвращения перегрузки жидкостью, исследование сывороточных электролитов
В зависимости от тяжести криза и наличия/отсутствия интеркуррентных заболеваний	Резаниационные мероприятия, небольшие дозы гепарина, антибиотикотерапия

кулирующего кортизола у здорового человека, в связи с чем абсолютно логично рекомендовать увеличение дозы кортизола в стрессовых ситуациях у пациентов с надпочечниковой недостаточностью [31, 49]. Несмотря на то что эта рекомендация хорошо известна и является стандартной для пациентов с надпочечниковой недостаточностью, механизм действия, лежащий в её основе, не до конца понятен. Предполагается, что глюкокортикоиды обладают перmissiveм, супрессивным, стимулирующим и подготовительным эффектами в стрессовой ситуации [47]. Неадекватный подготовительный эффект глюкокортикоидов у пациентов с недиагностированной надпочечниковой недостаточностью сопровождается ухудшением активности и реактивной способности сердечно-сосудистой системы, что предполагает восстановление активности глюкокортикоидов при назначении заместительной терапии, обеспечивая, например, удовлетворительную чувствительность к катехоламинам во время стресса [50, 51]. Таким образом, у пациентов с установленным диагнозом надпочечниковой недостаточности, получающих заместительную терапию, недостаток подготовительного эффекта менее выражен, а супрессивная активность глюкокортикоидов уменьшена при адреналовом кризе. Этот механизм предотвращает неблагоприятный эффект неадекватно функционирующей иммунной системы [52, 53], возможно, посредством провоспалительных цитокинов [47]. Инфекционные заболевания индуцируют высвобождение цитокинов, таких как интерлейкин-1 (ИЛ-1), фактор некроза опухоли альфа (ФНО α) и

интерлейкин-6 (ИЛ-6), которые оказывают стимулирующее влияние на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось (ГГН), приводя к повышению концентрации кортизола [54, 55]. С другой стороны, гиперпродукция глюкокортикоидов уменьшает секрецию цитокинов, тем самым предупреждая их неблагоприятный эффект [56, 57]. Соответственно, повышенный уровень цитокинов у животных с экспериментальной адреналэктомией подтверждает их возможное фатальное действие при надпочечниковой недостаточности [58]. Как было показано на примере искусственно вызванного адреналового криза у мышей [59], адреналэктомия значительно увеличивала летальный эффект ФНО α . Рецептор ФНО α Ia- и Ib-нулевые мыши, подвергшиеся адреналэктомии, были резистентны к летальному эффекту липополисахаридов, так же как и мыши, получавшие терапию сывороткой с антиФНО [59]. Надпочечниковая недостаточность сопровождается повышением и секреции ФНО α и чувствительности к нему. Более того, в экспериментальных моделях было показано, что ФНО α ингибирует активность глюкокортикоидных рецепторов, тем самым приводя к возникновению резистентности к глюкокортикоидам [60, 61]. Таким образом, недостаточный супрессивный эффект глюкокортикоидов может индуцировать адреналовый криз посредством усиления чувствительности к ФНО α и возникновения резистентности к глюкокортикоидам (рисунок). Механизм развития аддисонического криза в других случаях (например, на фоне эмоционального стресса или хирургического лечения) может быть сходен, но гораздо ме-

нее изучен. Во время оперативного вмешательства возникает гиперсекреция ФНО α [62] и других цитокинов [63], а эмоциональный стресс, вероятно, вызывает резистентность к глюкокортикоидам [64].

Лечение адреналового криза

Подозрение на развитие адреналового криза требует немедленных терапевтических мероприятий, и при недиагностированной надпочечниковой недостаточности лечение зачастую предшествует биохимическому подтверждению диагноза. Лечение аддисонического криза достаточно простое. Оно включает парентеральное введение гидрокортизона (100 мг гидрокортизона внутривенно болюсно) и коррекцию гиповолемии изотоническим раствором (1000 мл в первый час) [31, 36, 48, 49] (табл. 2). Только в случае отсутствия гидрокортизона может использоваться преднизолон или другой синтетический глюкокортикоид в эквивалентной дозе. В зависимости от интеркуррентного заболевания, которое сопутствует адреналовому кризу, требуются дополнительные терапевтические мероприятия (например, антибиотикотерапия или профилактика тромбоза) [49]. Эта схема стандартна и практически всегда эффективна, способствует улучшению самочувствия в течение 24 часов. При отсутствии положительной динамики в течение суток диагностическая концепция должна быть пересмотрена. В описании клинического случая было показано существование «точки невозврата», когда даже оптимальная помощь неспособна предотвратить смерть вследствие адреналового криза. Более

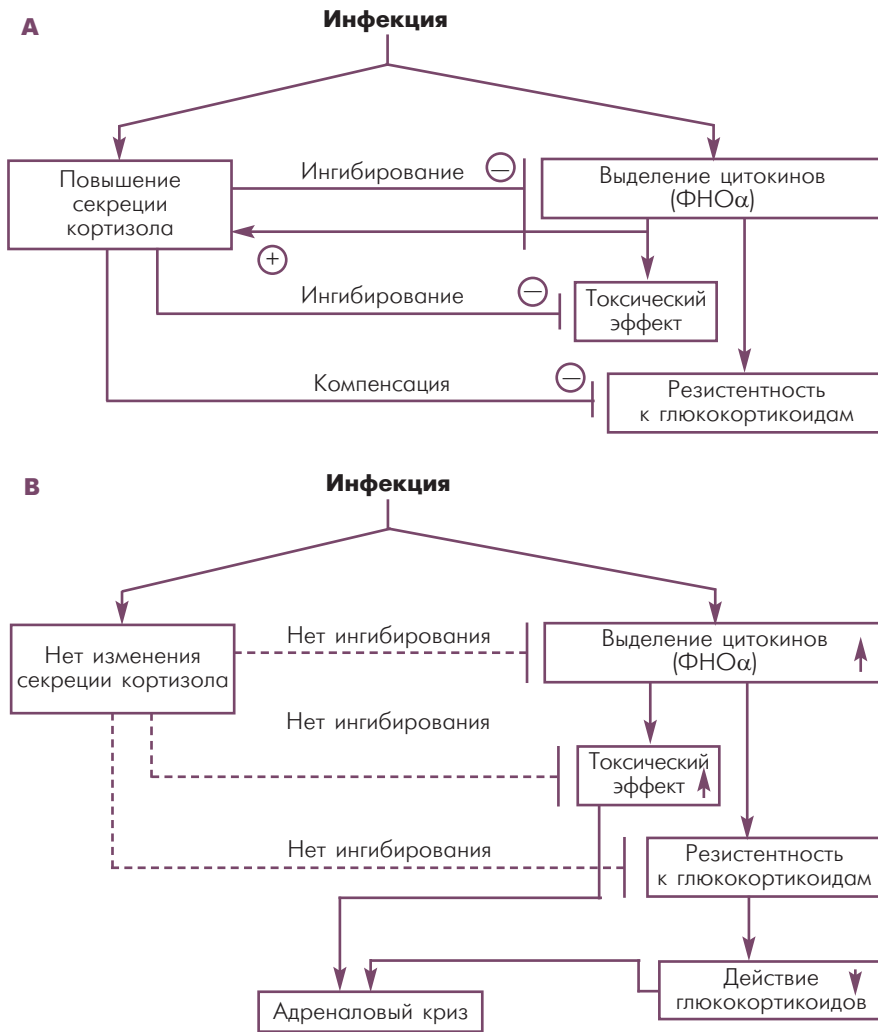


Рисунок. Взаимодействие глюкокортикоидов и цитокинов на фоне инфекционного заболевания у пациентов с интактными надпочечниками (А) и пациентов с надпочечниковой недостаточностью, получающих заместительную терапию, при неадекватной коррекции дозы гидрокортизона (В)

того, в случае длительного отсутствия заместительной терапии полное восстановление пациента может занимать около недели.

Предотвращение адреналового криза

Физиологическая эндогенная секреция глюкокортикоидов отличается быстрой реакцией на все неожиданные изменения в организме. В обозримом будущем заместительная терапия окажется способной полностью имитировать этот ошеломляющий адаптивный потенциал гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Большое количество стрессорных ситуаций можно спрогнозировать (например, пла-

новое хирургическое лечение) и соответствующе откорректировать дозу глюкокортикоидов, таким образом предотвращая ухудшение состояния здоровья и возникновение адреналового криза. **Таблица 3** даёт общее представление о коррекции терапии при медицинских вмешательствах, основанное на рекомендациях группы поддержки пациентов с болезнью Аддисона [49]. Увеличение дозы глюкокортикоидов рекомендуется не с целью имитации повышения уровня кортизола у здоровых людей во время вышеназванных процедур. Коррекция проводится для имитации максимальной гиперсекреции кортизола, которая возникает у пациентов с сохранён-

ной функцией надпочечников при непредвиденных обстоятельствах (например, послеоперационное кровотечение). У пациентов с интактной адреналовой функцией повышение продукции кортизола в стрессорных ситуациях происходит незамедлительно. При надпочечниковой недостаточности дополнительная доза глюкокортикоидов принимается только тогда, когда ухудшение состояния здоровья становится очевидным. В результате драгоценное время может быть упущено. В соответствии с вышеназванными причинами целью коррекции дозы глюкокортикоидов является достижение значения кортизола от высоконормального до уровня, необходимого для адаптации в чрезвычайных ситуациях. Кратковременный избыток глюкокортикоидов у большинства пациентов не сопровождается значимыми рисками [50, 51, 65].

При эмоциональном стрессе и тяжёлой нагрузке рекомендуется незначительное повышение дозы (например, 10 мг в качестве дополнительного приёма). В случаях письменного/устного экзамена или выступления в суде необходим факультативный приём глюкокортикоидов за час до события. Некоторые пациенты упоминают о необходимости увеличения дозы при активной физической нагрузке, у пациентов же, ведущих малоподвижный образ жизни, такое увеличение обязательно перед чрезвычайными физическими нагрузками (например, поход в горы на несколько часов без предварительной подготовки). Автор статьи достаточно либерален в отношении коррекции дозы препарата при эмоциональной и физической нагрузке, гораздо важнее предотвратить хроническую передозировку глюкокортикоидов при проведении заместительной терапии (например, более 30 мг гидрокортизона). Некоторые препараты ускоряют (митотан, карбамазепин, рифампицин) или замедляют (грейпфрутовый сок, ритонавир) метаболизм кортизола вследствие индукции или ингибирования CYP3A4 соответственно.

Таблица 3. Коррекция дозы гидрокортизона при различных медицинских вмешательствах (модификация [49])

Медицинское вмешательство	На предоперационном этапе	В послеоперационном периоде
Большой объем оперативного вмешательства	Инфузия гидрокортизона (100 мг в течение 12 часов) до проведения анестезии	Продолжение инфузии гидрокортизона (100 мг в течение 12 часов) до возобновления энтерального питания. Затем пероральный прием глюкокортикоидов в удвоенной дозе в течение 48 часов с возвратом к обычной дозе
Роды	Инфузия гидрокортизона (100 мг в течение 12 часов) до наступления родов	Продолжение инфузии гидрокортизона до родоразрешения (100 мг каждые 12 часов). Затем пероральный прием глюкокортикоидов в удвоенной дозе в течение 24–48 часов с возвратом к обычной дозе
Небольшой объем хирургического вмешательства или большой объем стоматологического лечения	100 мг гидрокортизона до проведения анестезии в виде в/м или п/к болюса или в виде инфузии во время операции	Пероральный прием глюкокортикоидов в удвоенной дозе в течение 24 часов с возвратом к обычной дозе
Оперативное лечение кишечника, требующее приема слабительных	Накануне операции в/м или п/к введение 100 мг гидрокортизона и регидратация (изотонический р-р), перед началом операции — повторное введение	Пероральный прием глюкокортикоидов в удвоенной дозе в течение 24 часов с возвратом к обычной дозе
Стоматологическое лечение	Дополнительный прием утренней дозы глюкокортикоидов за час до операции	Пероральный прием глюкокортикоидов в удвоенной дозе в течение 24 часов с возвратом к обычной дозе
Незначительные вмешательства	Обычно не требуется	Дополнительный прием (20 мг гидрокортизона) при сохраняющихся симптомах

Таблица 4. Коррекция дозы при стрессорных событиях, не связанных с медицинскими вмешательствами

Лихорадка > 38 °С	Удвоение ежедневной дозы гидрокортизона до выздоровления, затем возврат к стандартной дозе в течение 1–2 дней
Лихорадка > 39 °С	Тройная доза гидрокортизона до выздоровления, затем возврат к стандартной дозе в течение 2 дней
Гастроэнтерит с рвотой и/или диареей	Раннее парентеральное введение гидрокортизона (100 мг п/к или в/м) с повтором каждые 6–12 часов
Тяжелая инфекция (например, пневмония с нарушением когнитивных функций)	Раннее парентеральное введение гидрокортизона (100 мг п/к или в/м) до выздоровления с повтором каждые 6–12 часов
Значимый эмоциональный или умственный стресс (например, смерть близких родственников, университетские экзамены)	Дополнительно 10–20 мг гидрокортизона к стандартной заместительной дозе
Чрезмерная физическая активность	Дополнительно 10 мг гидрокортизона за 30–60 минут до нагрузки

В связи с тем что инфекционные заболевания являются наиболее частой причиной адреналового криза [24, 26, 29, 69], рекомендуется удвоение дозы гидрокортизона при повышении температуры тела выше 38 °С и тройная доза — при температуре тела выше 39 °С. Эта доза остаётся на всё время лихорадки, а затем быстро (за 1–2 дня) снижается до обычной заместительной. Гастроэнтерит сопровождается крайне высоким риском развития адреналового криза [26, 29], что требует коррекции дозы глюкокортикоидов, особенно при возникновении диареи и рвоты. Таким образом, необходимо как можно раньше начинать парентеральное введение гидрокортизона (100 мг подкожно) или самостоятельно пациентом, или с помощью медперсонала. Возможно, потребуется повторный приём препарата, поэтому врачи должны оценивать клиническую картину ещё на ранней стадии заболевания. При тяжёлых инфекциях (например, пневмонии), сопровождающихся нарушением сознания, правомочно раннее парентеральное введение гидрокортизона (табл. 4).

Иногда причиной адреналового криза является самостоятельная отмена заместительной терапии (или по рекомендации врача!). Поэтому обучение пациентов и их родственников является неотъемлемой частью лечения. Пациенты с низким комплаенсом должны подвергаться освидетельствованию на наличие психиатрического заболевания.

Предположительно, в настоящее время пациенты имеют больший риск возникновения адреналового криза вследствие меньшего уровня циркулирующего кортизола на фоне заместительной терапии (20 мг гидрокортизона в соответствии с современными рекомендациями по сравнению с 30 мг, использовавшимися ранее) [29]. Однако научного обоснования такого протективного воздействия нет. Более того, хроническое превышение заместительной дозы может повышать чувствительность к инфекционным заболеваниям и, таким образом, увеличивать риск развития адреналового криза. [69].

Обучение пациентов

Очевидно, что обучение пациентов считается неотъемлемой

частью профилактики криза, несмотря на не до конца изученную его эффективность. Стандартизованное обучение в качестве помощи пациентам с надпочечниковой недостаточностью хотя и не является рутинной практикой, однако способствует пополнению знаний о своём заболевании [70].

В связи с тем что большинство врачей в своей ежедневной работе редко наблюдают адреналовый криз, они оказываются неспособными предпринять адекватные действия. Существуют многочисленные заявления пациентов [71] об игнорировании врачами паспорта пациента с надпочечниковой недостаточностью и о рекомендации заведомо неадекватной дозы парентерального гидрокортизона, несмотря на наличие у пациента средств скорой помощи. Необходимо, чтобы пациент сообщал о возможном возникновении криза, предъявлял паспорт пациента и средства неотложной помощи. Тем самым врач ставится в известность о вероятности развития осложнений, что делает невозможным отмену терапии глюко-

кортикоидами, в противном случае расцениваемую как халатность.

Учитывая распространённость и актуальность этой ситуации, правило профилактики криза может быть сформулировано так: хорошо информировать пациента (или его/ее родственников) для наставления недостаточно подготовленного специалиста в сфере здравоохранения.

Вот почему обязательным является высокий уровень знаний пациентов: давать рекомендации некомпетентному в этой области медицинскому персоналу. Однако, несмотря на неоднократное вербальное обучение, пациенты в большом проценте случаев (46 %) неспособны принять адекватные меры в стрессовой ситуации [72]. Эти данные оказались сходными с таковыми, полученными в недавнем исследовании 338 пациентов с надпочечниковой недостаточностью [73]. Однократного ежегодного визита пациента к врачу недостаточно для успешного обучения. Таким образом, усовершенствование образовательной концепции остаётся главным способом профилактики аддисонического криза.

Каждый пациент должен быть обеспечен карточкой экстренной помощи [31, 48, 49], предполагается, что особую ценность будет иметь новый дизайн Европейской билингвальной карточки [74]. Помимо этого, у каждого пациента должны храниться один или два комплекта неотложной помощи, состоящие из 100 мг гидрокортизона для парентерального введения. Пациент и его близкие родственники обязаны уметь самостоятельно парентерально вводить гидрокортизон [29, 70]. Однако обеспечение гидрокортизоном в инъекционной форме недостаточное [29, 30], кроме того, многие пациенты неправильно используют препарат [29, 75]. Поэтому важной составляющей обучения пациентов является тренинг по технике введения и коррекции дозы гидрокортизона. Не так давно было продемонстрировано, что начало действия гидрокортизона,

введённого п/к, имеет незначительное временное различие по сравнению с в/м введением [76]. Предпочтение пациенты отдавали препарату для п/к инъекций. Когда речь заходит об уменьшении психологических и медицинских барьеров при самостоятельном введении гидрокортизона, отсутствие болевых ощущений от п/к инъекций перевешивает кратковременную отсрочку (около 11 минут) в достижении концентрации препарата свыше 1000 нмоль/л (22 минуты по сравнению с 11 минутами после в/м введения) [76]. В настоящее время существует огромная проблема в комплектации средств неотложной помощи, заключающаяся в сложности их использования. Некоторые пациенты сообщали о неожиданно быстром развитии криза, не позволившем подготовиться к инъекции тогда, когда была осознана её необходимость [29]. Таким образом, только доступность шприц-ручек с гидрокортизоном решит проблему запаздывающего парентерального его введения. Промышленность не заинтересована в производстве таких девайсов, возможно привлечение средств общественного фонда. Успешность этого подхода очевидна на примере аутоинъектора с адреналином для купирования анафилаксии.

Таким образом, снижение заболеваемости и устранение смертности вследствие адrenaлового криза является приоритетной задачей для эндокринологов, в ближайшие 10 лет планируется уменьшить смертность на 50 %. Необходимо изучить патофизиологию адrenaлового криза для возможности оптимальной коррекции дозы глюкокортикоидов. Кроме того, обучение пациентов должно быть усовершенствовано, структурировано с оценкой качества у каждого пациента. Необходимо обеспечение больных гидрокортизоном в шприц-ручках для самостоятельного введения. Реализация этих ключевых моментов несомненно поможет достичь значительного снижения уровня смертности вследствие адrenaлового криза.

Литература

1. Bondy P. Disorders of the adrenal cortex. In Williams' Textbook of Endocrinology, 7th edn, pp 816–890. Eds J Wilson & DW Foster. 1985.
2. Nelson D. Diagnosis and treatment of Addison's disease. In Endocrinology, pp 1193–1201. Eds L Degroot, GF Cahill & L Martini, New York, NY: Grune and Stratton, 1979.
3. 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)
4. Lovas 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)
5. Thomsen AF, Kvist TK, Andersen PK & Kessing LV. The risk of affective disorders in patients with adrenocortical insufficiency // *Psychoneuroendocrinology* 2006 31 614–622. (doi: 10.1016/j.psyneuen.2006.01.003)
6. Hahner S, Loeffler M, Fassnacht M, Weismann D, Koschker AC, 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)
7. Erichsen MM, Lovas K, Skinningsrud B, Wolff AB, Undlien DE, Svartberg J, Fougner KJ, Berg TJ, Bollerslev J, Mella B et al. Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian registry // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009 94 4882–4890. (doi: 10.1210/jc.2009-1368)
8. Oksnes M, Bensing S, Hulting AL, Kampe O, Hackemann A, Meyer G, Badenhoop K, Betterle C, Parolo A, Giordano R et al. Quality of life in European patients with Addison's disease: validity of the diseasespecific questionnaire AddiQoL // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012 97 568–576. (doi: 10.1210/jc.2011-1901)
9. Tiemensma J, Andela CD, Kaptein AA, Romijn JA, van der Mast RC, Biermasz NR & Pereira AM. Psychological morbidity and impaired quality of life in patients with stable treatment for primary adrenal insufficiency: cross-sectional study and review of the literature // *European Journal of Endocrinology* 2014 171 171–182. (doi: 10.1530/EJE-14-0023)
10. 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)

11. 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)
12. Hahner S & Allolio B. Therapeutic management of adrenal insufficiency. Best Practice & Research // *Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009 23 167–179. (doi: 10.1016/j.beem.2008.09)
13. 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 hydrocortisone dual-release formulation // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012 97 473–481.
14. Oksnes M, Bjornsdottir S, Isaksson M, Methlie P, Carlsen S, Nilsen RM, Bromann JE, Triebner K, Kampe O, Hulting AL et al. Continuous subcutaneous hydrocortisone infusion versus oral hydrocortisone replacement for treatment of Addison's disease: a randomized clinical trial // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014 99 1665–1674.
15. 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/NEJM199909303411401)
16. Hunt PJ, Gurnell EM, Huppert FA, Richards C, Prevost AT, Wass JA, Herbert J & Chatterjee VK. Improvement in mood and fatigue after dehydroepiandrosterone replacement in Addison's disease in a randomized, double blind trial // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000 85 4650–4656.
17. Gurnell EM, Hunt PJ, Curran SE, Conway CL, Pullenayegum EM, Huppert FA, Compston JE, Herbert J & Chatterjee VK. Long-term DHEA replacement in primary adrenal insufficiency: a randomized, controlled trial // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008 93 400–409. (doi: 10.1210/jc.2007-1134)
18. Merke DP, Chrousos GP, Eisenhofer G, Weise M, Keil MF, Rogol AD, Van Wyk JJ & Bornstein SR. Adrenomedullary dysplasia and hypofunction in patients with classic 21-hydroxylase deficiency // *New England Journal of Medicine* 2000 343 1362–1368. (doi: 10.1056/NEJM200011093431903)
19. Zuckerman-Levin N, Tiosano D, Eisenhofer G, Bornstein S & Hochberg Z. The importance of adrenocortical glucocorticoids for adrenomedullary and physiological response to stress: a study in isolated glucocorticoid deficiency // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001 86 5920–5924. (doi: 10.1210/jcem.86.12.8106)
20. Bergthorsdottir R, Leonsson-Zachrisson M, Oden A & Johannsson G. Premature mortality in patients with Addison's disease // *European Journal of Endocrinology and Metabolism* 2006 91 4849–4853. (doi: 10.1210/jc.2006-0076)
21. 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)
22. Rosen T & Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* 1990 336 285–288. (doi: 10.1016/0140-6736(90)91812-O)
23. Bates AS, Van't Hoff W, Jones PJ & Clayton RN. The effect of hypopituitarism on life expectancy // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996 81 1169–1172.
24. Burman P, Mattsson AF, Johannsson G, Hoybye C, Holmer H, Dahlqvist P, Berinder K, Engstrom BE, Ekman B, Erfurth EM et al. Deaths among adult patients with hypopituitarism: hypocortisolism during acute stress, and de novo malignant brain tumors contribute to an increased mortality // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013 98 1466–1475. (doi: 10.1210/jc.2012-4059)
25. Erichsen MM, Lovas K, Fougner KJ, Svartberg J, Hauge ER, Bollerslev J, Berg JP, Mella B & Husebye ES. Normal overall mortality rate in Addison's disease, but young patients are at risk of premature death // *European Journal of Endocrinology* 2009 160 233–237. (doi: 10.1530/EJE-08-0550)
26. Hahner S, Loeffler M, Bleicken B, Drechsler C, Milovanovic D, Fassnacht M, Ventz M, Quinkler M & Allolio B. Epidemiology of adrenal crisis in chronic adrenal insufficiency: the need for new prevention strategies // *European Journal of Endocrinology* 2010 162 597–602. (doi: 10.1530/EJE-09-0884)
27. Reisch N, Willige M, Kohn D, Schwarz HP, Allolio B, Reincke M, Quinkler M, Hahner S & Beuschlein F. Frequency and causes of adrenal crises over lifetime in patients with 21-hydroxylase deficiency // *European Journal of Endocrinology* 2012 167 35–42. (doi: 10.1530/EJE-12-0161)
28. Ritzel K, Beuschlein F, Mickisch A, Osswald A, Schneider HJ, Schopohl J & Reincke M. Clinical review: outcome of bilateral adrenalectomy in Cushing's syndrome: a systematic review // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013 98 3939–3948. (doi: 10.1210/jc.2013-1470)
29. 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)
30. Hahner S, Spinner C, Fassnacht M, Burger-Stritt S, Lang K, Milovanovic D, Beuschlein F, Wiltenberg HS, Quinkler M & Allolio B. High incidence of adrenal crisis in educated patients with chronic adrenal insufficiency — a prospective study // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2014 (under review).
31. Arlt W & Allolio B. Adrenal insufficiency // *Lancet* 2003 361 1881–1893. (doi: 10.1016/S0140-6736(03)13492-7)
32. Sherlock M, Gittoes NJ & Arlt W. Adrenal crisis causing critical illness related reversible myocardial dysfunction // *Clinical Endocrinology* 2008 68 667–669. (doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.03061.x)
33. Afzal A & Khaja F. Reversible cardiomyopathy associated with Addison's disease // *Canadian Journal of Cardiology* 2000 16 377–379.
34. Knowlton AI & Baer L. Cardiac failure in Addison's disease // *American Journal of Medicine* 1983 74 829–836. (doi: 10.1016/0002-9343(83)91074-4)
35. Conwell LS, Gray LM, Delbridge RG, Thomsett MJ & Batch JA. Reversible cardiomyopathy in paediatric Addison's disease — a cautionary tale // *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* 2003 16 1191–1195. (doi: 10.1515/JPEM.2003.16.8.1191)
36. Allolio B, Lang K & Hahner S. Addisonian crisis in a young man with atypical anorexia nervosa. *Nature Reviews // Endocrinology* 2011 7 115–121. (doi: 10.1038/nrendo.2010.211)
37. Elasha HM, Anjum F & Almalki MH. A young man with a dizzy spell and acute abdominal pain // *Clinical Medicine* 2013 13 520–521. (doi: 10.7861/clinmedicine.13-5-520)
38. Mulder AH, Nauta S, Pieters GF & Hermus AR. Addisonian crisis in patients with known adrenal insufficiency: the importance of early intervention // *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde* 2008 152 1497–1500.
39. Tobin MV & Morris AI. Addison's disease presenting as anorexia nervosa in a young man // *Postgraduate Medical Journal* 1988 64 953–955. (doi: 10.1136/pgmj.64.758.953)
40. Omori K, Nomura K, Shimizu S, Omori N & Takano K. Risk factors for adrenal crisis in patients with adrenal insufficiency // *Endocrine Journal* 2003 50 745–752. (doi: 10.1507/endocrj.50.745)
41. Fischer JE, Stallmach T & Fanconi S. Adrenal crisis presenting as hypoglycemic coma // *Intensive Care Medicine* 2000 26 105–108. (doi: 10.1007/s001340050021)
42. DeVile CJ & Stanhope R. Hydrocortisone

- replacement therapy in children and adolescents with hypopituitarism // *Clinical Endocrinology* 1997 47 37–41. (doi: 10.1046/j.1365-2265.1997.2101025.x)
43. Hahner S, Hemmelmann N, Quinkler M, Beuschlein F, Spinnler C & Allolio B. Time lines in the management of adrenal crisis — targets, limits and reality // *Clinical Endocrinology*, 2014.
 44. Kalsner S. Mechanism of hydrocortisone potentiation of responses to epinephrine and norepinephrine in rabbit aorta // *Circulation Research* 1969 24 383–395. (doi: 10.1161/01.RES.24.3.383)
 45. Besse JC & Bass AD. Potentiation by hydrocortisone of responses to catecholamines in vascular smooth muscle // *Journal of Pharmacological and Experimental Therapeutics* 1966 154 224–238.
 46. Allolio B, Ehses W, Steffen HM & Muller R. Reduced lymphocyte beta 2-adrenoceptor density and impaired diastolic left ventricular function in patients with glucocorticoid deficiency // *Clinical Endocrinology* 1994 40 769–775. (doi: 10.1111/j.1365-2265.1994.tb02511.x)
 47. Sapolsky RM, Romero LM & Munck AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions // *Endocrine Reviews* 2000 21 55–89.
 48. Bancos I, Hahner S, Tomlinson J & Arlt W. Diagnosis and management of adrenal insufficiency // *Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2014.
 49. Husebye ES, Allolio B, Arlt W, Badenhop K, Bensing S, Betterle C, Falorni A, Gan EH, Hulting AL, Kasperlik-Zaluska A et al. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency // *Journal of Internal Medicine* 2014 275 104–115. (doi: 10.1111/joim.12162)
 50. Udelsman R, Ramp J, Gallucci WT, Gordon A, Lipford E, Norton JA, Loriaux DL & Chrousos GP. Adaptation during surgical stress. A reevaluation of the role of glucocorticoids // *Journal of Clinical Investigation* 1986 77 1377–1381. (doi: 10.1172/JCI112443)
 51. Salem M, Tainsh RE Jr, Bromberg J, Loriaux DL & Chernow B. Perioperative glucocorticoid coverage. A reassessment 42 years after emergence of a problem // *Annals of Surgery* 1994 219 416–425. (doi: 10.1097/0000658-199404000-00013)
 52. Tausk M. Hat die Nebenniere tatsachliche Verteilungsfunktion? // *Das Hormon* 1951 3 1–24.
 53. Munck A, Guyre PM & Holbrook NJ. Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions // *Endocrine Reviews* 1984 5 25–44. (doi: 10.1210/edrv-5-1-25)
 54. Besedovsky H, del Rey A, Sorkin E & Dinarello CA. Immunoregulatory feedback between interleukin-1 and glucocorticoid hormones. Science 1986 233 652–654. (doi: 10.1126/science.3014662)
 55. Mealy K, van Lanschot JJ, Robinson BG, Rounds J & Wilmore DW. Are the catabolic effects of tumor necrosis factor mediated by glucocorticoids? // *Archives of Surgery* 1990 125 42–47 discussion 47–48. (doi: 10.1001/archsurg.1990.01410130044006)
 56. Barber AE, Coyle SM, Marano MA, Fischer E, Calvano SE, Fong Y, Moldawer LL & Lowry SF. Glucocorticoid therapy alters hormonal and cytokine responses to endotoxin in man // *Journal of Immunology* 1993 150 1999–2006.
 57. Morrow LE, McClellan JL, Conn CA & Kluger MJ. Glucocorticoids alter fever and IL-6 responses to psychological stress and to lipopolysaccharide // *American Journal of Physiology* 1993 264 R1010–R1016.
 58. Bertini R, Bianchi M & Ghezzi P. Adrenalectomy sensitizes mice to the lethal effects of interleukin 1 and tumor necrosis factor // *Journal of Experimental Medicine* 1988 167 1708–1712. (doi: 10.1084/jem.167.5.1708)
 59. Koniaris LG, Wand G & Wright TM. TNF mediates a murine model of Addison's crisis // *Shock* 2001 15 29–34.
 60. Webster JC, Oakley RH, Jewell CM & Cidlowski JA. Proinflammatory cytokines regulate human glucocorticoid receptor gene expression and lead to the accumulation of the dominant negative beta isoform: a mechanism for the generation of glucocorticoid resistance // *PNAS* 2001 98 6865–6870. (doi: 10.1073/pnas.121455098)
 61. Van Bogaert T, Vandevyver S, Dejager L, Van Hauwermeiren F, Pinheiro I, Petta I, Engblom D, Kleyman A, Schutz G, Tuckermann J et al. Tumor necrosis factor inhibits glucocorticoid receptor function in mice: a strong signal toward lethal shock // *Journal of Biological Chemistry* 2011 286 26555–26567. (doi: 10.1074/jbc.M110.212365)
 62. Matsumoto ED, Margulis V, Tunc L, Taylor GD, Duchene D, Johnson DB, Pearle MS & Cadeddu JA. Cytokine response to surgical stress: comparison of pure laparoscopic, hand-assisted laparoscopic, and open nephrectomy // *Journal of Endourology* 2005 19 1140–1145. (doi: 10.1089/end.2005.19.1140)
 63. Naito Y, Tamai S, Shingu K, Shindo K, Matsui T, Segawa H, Nakai Y & Mori K. Responses of plasma adrenocorticotrophic hormone, cortisol, and cytokines during and after upper abdominal surgery // *Anesthesiology* 1992 77 426–431. (doi: 10.1097/00000542-199209000-00004)
 64. Miller GE, Cohen S & Ritchey AK. Chronic psychological stress and the regulation of pro-inflammatory cytokines: a glucocorticoidresistance model // *Health Psychology* 2002 21 531–541. (doi: 10.1037/0278-6133.21.6.531)
 65. Zaghiyan KN, Murrell Z, Melmed GY & Fleshner PR. High-dose perioperative corticosteroids in steroid-treated patients undergoing major colorectal surgery: necessary or overkill? // *American Journal of Surgery* 2012 204 481–486. (doi: 10.1016/j.amjsurg.2011.09.036)
 66. Kroiss M, Quinkler M, Lutz WK, Allolio B & Fassnacht M. Drug interactions with mitotane by induction of CYP3A4 metabolism in the clinical management of adrenocortical carcinoma // *Clinical Endocrinology* 2011 75 585–591. (doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04214.x)
 67. Chortis V, Taylor AE, Schneider P, Tomlinson JW, Hughes BA, O'Neil DM, Libe R, Allolio B, Bertagna X, Bertherat J et al. Mitotane therapy in adrenocortical cancer induces CYP3A4 and inhibits 5 α -reductase, explaining the need for personalized glucocorticoid and androgen replacement // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013 98 161–171.
 68. Arlt W. The approach to the adult with newly diagnosed adrenal insufficiency // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009 94 1059–1067.
 69. Smans LC, Souverein PC, Leufkens HG, Hoepelman AI & Zelissen PM. Increased use of antimicrobial agents and hospital admission for infections in patients with primary adrenal insufficiency: a cohort study // *European Journal of Endocrinology* 2013 168 609–614.
 70. Repping-Wuts HJ, Stikkelbroeck NM, Noordzij A, Kerstens M & Hermus AR. A glucocorticoid education group meeting: an effectiveness strategy for improving self-management to prevent adrenal crisis // *European Journal of Endocrinology* 2013 169 17–22.
 71. Wass JA & Arlt W. How to avoid precipitating an acute adrenal crisis // *BMJ* 2012 345 e6333. (doi: 10.1136/bmj.e6333)
 72. Flemming TG & Kristensen LO. Quality of self-care in patients on replacement therapy with hydrocortisone // *Journal of Internal Medicine* 1999 246 497–501. (doi: 10.1046/j.1365-2796.1999.00538.x)
 73. Harsch IA, Schuller A, Hahn EG & Hensen J. Cortisone replacement therapy in endocrine disorders — quality of self-care // *Journal of Evaluation in Clinical Practice* 2010 16 492–498.
 74. Grossman A, Johannsson G, Quinkler M & Zelissen P. Perspectives on the management of adrenal insufficiency: clinical insights from across Europe // *European Journal of Endocrinology* 2013 169 R165–R175. (doi: 10.1530/EJE-13-0450)
 75. Braatvedt GD, Newrick PG & Corral RJ. Patients' self administration of hydrocortisone // *BMJ* 1990 301 1312. (doi: 10.1136/bmj.301.6764.1312)
 76. Hahner S, Burger-Stritt S & Allolio B. Subcutaneous hydrocortisone administration for emergency use in adrenal insufficiency // *European Journal of Endocrinology* 2013 169 147–154. (doi: 10.1530/EJE-12-1057)