

# Современные возможности и перспективы в терапии надпочечниковой недостаточности

Ушанова Ф. О.<sup>1</sup>, Демидова Т. Ю.<sup>1</sup>, Короткова Т. Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ФГБУН Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Россия.

Надпочечниковая недостаточность (НН) — опасное для жизни заболевание, характеризующееся снижением выработки гормонов корой надпочечников и требующее пожизненной заместительной терапии глюкокортикоидами (ГК), а в некоторых случаях и минералокортикоидами (МК). Число лиц с первичной и вторичной НН в Европе оценивается в 20-50 на 100 тыс. человек, рост числа случаев данного заболевания в мире может быть частично связан со стремительным увеличением частоты использования ГК в различных клинических стратегиях, в т.ч. при онкологических заболеваниях.

При НН жизненно важной является заместительная гормональная терапия, однако использование ГК в долгосрочной перспективе может быть связано с различными нежелательными эффектами, особенно при применении нефизиологических концентраций ГК. В данном обзоре представлен краткий обзор актуальных терапевтических возможностей гормональной терапии НН, способствующей профилактике развития надпочечниковых кризов, а также перспективных возможностей более эффективной имитации физиологического профиля кортизола, направленных на профилактику развития нежелательных эффектов терапии. В настоящее время доступно несколько различных форм ГК, различающихся по профилю, длительности действия и способу введения. Наиболее предпочтительными в настоящее время в лечении НН являются ГК с коротким периодом полувыведения, что обеспечивает более управляемый профиль действия и меньший риск побочных эффектов. К перспективным возможностям заместительной терапии относят препараты гидрокортизона модифицированного высвобождения, а также новые методы введения препарата с применением инсулиновой помпы, что позволит лучше имитировать физиологическое действие эндогенного кортизола.

**Ключевые слова:** надпочечниковая недостаточность, надпочечниковый криз, врожденная гиперплазия коры надпочечников, гидрокортизон.

**Для цитирования:** Ушанова Ф. О., Демидова Т. Ю., Короткова Т. Н. Современные возможности и перспективы в терапии надпочечниковой недостаточности. *FOCUS Эндокринология*. 2023;4(1):89-96. doi: 10.15829/2713-0177-2023-20. EDN ZLFRTO



## Modern possibilities and prospects in the treatment of adrenal insufficiency

Ushanova F. O.<sup>1</sup>, Demidova T. Yu.<sup>1</sup>, Korotkova T. N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; <sup>2</sup>Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia.

Adrenal insufficiency (AI) is a life-threatening disease characterized by a decrease in the production of hormones by the adrenal cortex and requires lifelong replacement therapy with glucocorticoids (GCs) and, in some cases, mineralocorticoids (MCs). The number of individuals with primary and secondary AI in Europe is estimated at 20-50 per 100 thousand people, the increase in the number of cases of this disease in the world may be partly due to the rapid increase in the frequency of use of GC in various clinical strategies, including in oncological diseases.

In AI, hormone replacement therapy is vital, but long-term use of GC may be associated with various adverse effects, especially at non-physiological concentrations of GC. This review provides a brief overview of the current therapeutic possibilities of AI hormone therapy, which contributes to the prevention of the development of adrenal crises, as well as promising opportunities for more effective imitation of the physiological profile of cortisol, aimed at preventing the development of undesirable effects of therapy. Several different forms of AI are currently available, differing in profile, duration of action, and route of administration. The most preferred currently in the treatment of AI are GCs with a short half-life, which provides a more manageable action profile and a lower risk of side effects. Promising substitution therapy options include modified-release hydrocortisone preparations, as well as new methods of drug administration using an insulin pump, which will better mimic the physiological effects of endogenous cortisol.

**Keywords:** adrenal insufficiency, adrenal crisis, congenital hyperplasia of the adrenal cortex, hydrocortisone.

**For citation:** Ushanova F.O., Demidova T.Yu., Korotkova T.N. Modern possibilities and prospects in the treatment of adrenal insufficiency. *FOCUS. Endocrinology*. 2023;4(1):89-96. doi: 10.15829/2713-0177-2023-20. EDN ZLFRTO

## Введение

Надпочечниковая недостаточность (гипокортицизм, НН) — это тяжелый полисистемный клинический синдром, характеризующийся недостаточностью секреции гормонов корой надпочечников, обусловленной нарушением функционирования одного или нескольких звеньев гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [1]. По данным Erichsen MM, et al. [2] распространенность первичной формы НН в мире составляет ~100-144 случаев на 1 млн населения, а заболеваемость составляет 4,4-6 случаев на 1 млн населения в год. По некоторым данным отмечается рост числа больных НН, связанный как с увеличением распространенности аутоиммунных заболеваний в целом, так и расширением применения глюкокортикоидной терапии в различных направлениях клинической практики [1, 3].

В зависимости от скорости развития, особенностей течения и уровня поражения, НН подразделяется на несколько вариантов. По уровню поражения в системе гипоталамус-гипофиз-надпочечники выделяют: *первичную НН* (обусловлена патологией самих надпочечников) и *центральную НН* (связана со снижением секреции аденокортикотропного гормона (АКТГ) или кортикотропин-рилизинг-гормона в гипоталамо-гипофизарной системе). По течению заболевания и скорости развития выделяют хроническую НН и острую НН.

Первичная НН (1-НН) характеризуется снижением продукции корой надпочечников глюкокортикоидов (ГК) и минералокортикоидов (МК), а также надпочечниковых андрогенов. 1-НН является опасным для жизни состоянием, т.к. ГК и МК играют ключевую роль в обеспечении жизнедеятельности организма за счет поддержания энергетического и водно-электролитного гомеостаза. Клиническая картина НН впервые была описана в 1855г Томасом Аддисоном, в связи с чем в отношении первичной НН, преимущественно аутоиммунного генеза, актуален термин Аддисонова болезнь. Наиболее частыми причинами хронической 1-НН являются аутоиммунная деструкция коры надпочечников, в т.ч. в сочетании с другими аутоиммунными эндокринными и неэндокринными заболеваниями (аутоиммунный полигландулярный синдром), а также туберкулез надпочечников, метастазы в надпочечники, некоторые генетические синдромы (например, врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН)), аденолейкодистрофия и т.д. [4]. Пациент, страдающий хронической первичной НН, нуждается по жизненным показаниям в постоянной заместительной терапии ГК и МК.

Центральная (вторичная) НН (2-НН) в практике эндокринолога, как правило, встречается в рамках пангипопитуитаризма вследствие опухолевых заболеваний sellarной области, оперативных вмешательств, лучевой терапии, инфильтративных заболеваний, использования ингибиторов иммунных контрольных точек и т.д. Кроме того, развитие 2-НН зачастую может быть связано с терапией высокими дозами синтетических ГК, нарушением режима их приема, а в редких случаях с применением опиоидных препаратов, способствующих к угнетению гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [5, 6].

ГК играют ключевую роль в регуляции множества функций организма, таких как стресс, иммунный ответ, участвуют во всех видах обмена (в метаболизме белков, углеводов, липидов) [7], являясь связующим элементом регуляции между центральной и периферической системами [8]. Известно, что физиологическая секреция кортизола имеет ярко выраженный суточный ритм с пиком секреции в ранние утренние часы, обычно сразу после пробуждения, и постепенным снижением в течение дня. Такой устойчивый физиологический паттерн обусловлен активностью супраоптического ядра гипоталамуса, являющегося основным циркадным водителем ритма оси гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [9]. Кроме того, установлено, что эндогенная секреция кортизола носит пульсирующий характер выброса в кровь в течение дня с определенными пиками каждые 1-3 ч (ультрадианный ритм), обуславливая ритмическое связывание его с глюкокортикоидными рецепторами (ГР) и опосредованное ГР влияние на транскриптом клеток-мишеней [10]. Соответственно, нарушения на любом уровне такой сложно регулируемой гормональной оси могут приводить к тяжелым последствиям со стороны функциональной активности различных органов [7]. В связи с чем адекватно проводимая заместительная терапия, максимально приближенная к физиологическим ритмам воздействия кортизола, играет огромное значение в ведении пациентов с НН.

## Актуальные возможности заместительной терапии ГК

Всем пациентам с НН показана заместительная терапия ГК, а при 1-НН и МК. Еще в 1948г работы Кендалла, Саретта и Рейхштейна впервые позволили синтезировать кортизон (так называемое соединение Е), который в последующем стал основой лечения НН и профилактики надпочечниковых кризов (НК). В настоящее время доступно несколько различных форм ГК, различающихся по профилю, длительности действия и способу введения (табл. 1).

Таблица 1

## Продолжительность действия глюкокортикоидных препаратов

Названия препарата	Продолжительность действия	Период полувыведения, мин	Период полураспада, ч
Гидрокортизон, кортизона ацетат	короткая	90	6-12
Преднизолон, метипред	средняя	200	12-36
Дексаметазон, триамциналон	длительная	250	36-48

В большинстве случаев с учетом наиболее безопасного и эффективного профиля действия рекомендуется терапия препаратами короткого действия, к которым относится гидрокортизон, представляющий собой синтетическую форму кортизола, а в случае отсутствия первого, может быть назначен неактивный препарат кортизона ацетат. Для активации кортизона ацетата необходим фермент печени 11-гидроксистероиддегидрогеназа 1-го типа, в связи с чем при дисфункции печени применение последнего не рекомендуется. В некоторых случаях, при недоступности ГК короткого действия, могут быть назначены синтетические ГК средней продолжительности действия, в частности, преднизолон. Препараты длительного действия, такие как дексаметазон, имеют более длительный биологический период полувыведения и ограниченные возможности титрования дозы, в связи с чем в качестве заместительной терапии хронической НН не рекомендуются ввиду высокого риска развития нежелательных эффектов, связанных с активностью ГК в ночное время [11-15].

Известно, что средняя физиологическая суточная продукция кортизола составляет ~5-6 мг/м<sup>2</sup>, при этом при назначении терапии среднесуточная доза гидрокортизона обычно должна составлять 15-25 мг (20-35 мг кортизона ацетата) для взрослых на 2-3 приема в день, либо может быть назначена соответствующая эквивалентная доза при использовании других синтетических ГК [10, 16]. При ВДКН терапия ГК используется не только в качестве заместительной, но также направлена и на подавление продукции АКТГ с целью снижения синтеза андрогенов надпочечниками, в связи с чем обычно требуются более высокие дозы ГК [11, 17, 18].

Для замещения недостатка МК в организме при 1-НН проводится терапия препаратами флудрокортизона в дозе 0,05-0,2 мг/сут. [16, 17]. Следует помнить, что гидрокортизон также обладает минералокортикоидной активностью, особенно в высоких дозировках, в то время как преднизолон практически лишен данного свойства, а дексаметазон такую активность вообще не оказывает.

Принципы заместительной гормональной терапии (ЗГТ) при НН в разных странах существенно отличаются, наиболее широко используется режим приема гидрокортизона 2-3 раза в день [19].

Однако даже в настоящее время во многих странах, в т.ч. в странах Европы, гидрокортизон недоступен, в связи с чем возникает необходимость использовать либо ацетат кортизона (например, широко применяется данный препарат в Италии и Норвегии) или синтетические ГК длительного действия. А в некоторых ситуациях синтетические ГК длительного действия, такие как преднизолон, могут быть даже предпочтительнее гидрокортизона, например, у пациентов со сниженной комплаентностью, а при необходимости подавления надпочечниковой гиперандрогении при ВДКН.

Серьезной проблемой заместительной терапии НН является риск передозировки ГК, связанной с многочисленными осложнениями, такими как остеопороз, артериальная гипертензия, набор массы тела и другие [20-23]. Кроме того, пациенты, длительно получающие супрафизиологические дозы ГК в рамках ЗГТ, подвержены высокому риску инфекционных заболеваний, особенно верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, обуславливающих необходимость использования антибактериальной терапии [24]. Bancos I, et al. [25] обнаружили, что у пациентов с НН, получающих стандартную терапию гидрокортизоном, наблюдается выраженный дефект цитотоксичности НК-клеток, важных участников адаптивной иммунной системы, со сниженной экспрессией поверхностных специфичных для НК-клеток рецепторов. Кроме того, было показано, что на фоне ЗГТ стандартными дозами гидрокортизона сдвигается соотношение классических и неклассических моноцитов в сторону значимого повышения классических (CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>) моноцитов. Супрафизиологические дозы ГК при заместительной терапии также могут быть связаны с увеличением риска сердечно-сосудистых и метаболических осложнений [26-29]. Шведское популяционное когортное исследование, включавшее пациентов с ВДКН, выявило более высокую частоту сердечно-сосудистых и метаболических нарушений у этих пациентов по сравнению со здоровой контрольной группой [27]. А в другой работе у женщин с 1-НН выявлен повышенный риск ишемической болезни сердца и сердечно-сосудистых заболеваний, связанный с более высокими дозами заместительной терапии ГК [29]. Причем развитие побочных эффектов может быть связано не только с избыточной дозой

ГК, но и нарушением циркадного ритма при неправильном режиме приема препаратов [30]. Помимо вышеуказанного, дисбаланс в циркадном профиле действия кортизола негативно влияет на работоспособность, выносливость и качество сна, что приводит к ухудшению физического и психического здоровья, а также снижению качества жизни [31, 32].

### **Перспективные возможности заместительной глюкокортикоидной терапии**

В попытке предотвратить или свести к минимуму негативные последствия, связанные с нарушением циркадного ритма действия ГК у пациентов с НН, разрабатываются новые модифицированные варианты лечения, направленные на имитацию нормального физиологического ритма эндогенной секреции кортизола. К примеру, в некоторых странах доступны препараты ГК с двойным и медленным высвобождением.

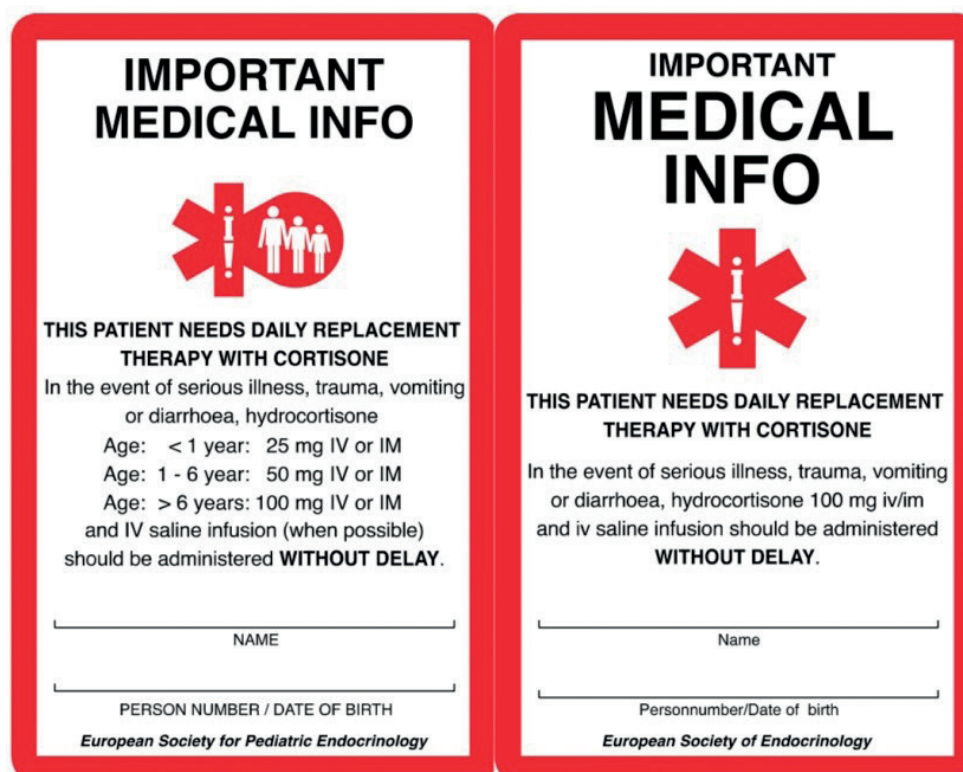
Первый препарат гидрокортизона с двойным высвобождением был одобрен для лечения НН у взрослых еще в 2011г. Система двойного высвобождения в препарате представлена внешним слоем лекарственного средства, обеспечивающего немедленное высвобождение, и внутренним слоем препарата с замедленным отсроченным действием [33]. Сравнение однократного суточного приема гидрокортизона модифицированного высвобождения и традиционной терапии гидрокортизоном 2 раза/сут. продемонстрировало более стабильный профиль кортизола в течение 4 ч после приема препарата с двойным высвобождением [34], а также отмечено снижение общей суточной концентрации и эффектов кортизола в этой группе [35]. Переход на препараты двойного высвобождения сопровождался уменьшением уровня моноцитов до значений, сопоставимых с контрольной здоровой группой, не получавшей ГК, кроме того, был связан со значительным снижением массы тела, индекса массы тела и уровня гликированного гемоглобина [36, 37]. Однако осталось неясным, связаны ли эти результаты с лучшей имитацией физиологического циркадного профиля при использовании препарата двойного высвобождения или же обусловлены более низкой получаемой на его фоне суточной дозой гидрокортизона [38, 39]. Несмотря на накапливающиеся данные, такие препараты на сегодняшний день все еще малодоступны во многих странах, однако в перспективе могут представлять огромный интерес в клинической практике, особенно в отношении пациентов с высоким риском метаболических заболеваний и низкой приверженностью.

Другой перспективный препарат гидрокортизона в настоящее время еще проходит процесс одобрения в Европе для лечения взрослых пациентов с ВДКН. Это препарат с модифицированным высвобождением, состоящий из множества микро-

кристаллов, покрытых полимерной оболочкой, обеспечивающей постепенное замедленное высвобождение. Данный препарат необходимо использовать в соответствии с так называемым "режимом чистки зубов" (1/3 суточной дозы в 7 часов утра и 2/3 суточной дозы в 23 часа), что приводит ночному повышению и утреннему пику секреции кортизола [40]. Это свойство принципиально важно для пациентов с ВДКН, поскольку позволяет предотвратить избыточную продукцию андрогенов надпочечниками, вызванную стимулирующим влиянием АКТГ на сетчатую зону коры надпочечников у таких пациентов, и, таким образом, снижает негативное влияние гиперандрогении на рост, половое созревание и фертильность при ВДКН [41]. Результаты III фазы исследования, включавшего 122 пациентов с классической формой ВДКН вследствие дефицита 21-гидроксилазы, показали сопоставимое улучшение гормонального профиля через 6 мес. терапии как препаратами гидрокортизона с модифицированным высвобождением, так и традиционной схемой лечения ГК. Однако в группе приема гидрокортизона с модифицированным высвобождением отмечен лучший биохимический контроль с более низким показателем стандартного отклонения 17-гидроксипрогестерона через 4 и 12 нед. Дальнейшие наблюдения отметили меньшее количество НК в год, а также возобновление менструаций у женщин и 2 эпизода наступления беременности на фоне терапии гидрокортизоном замедленного высвобождения [42].

В то же время следует отметить, что несмотря на то, что препараты ГК замедленного и постепенно высвобождения в некоторой степени обеспечивают лучшую имитацию циркадного ритма, но все же не соответствуют физиологическому пульсаторному характеру секреции эндогенного кортизола. В этом отношении в некоторых работах было продемонстрировано, что подкожная инфузия ГК с помощью специализированных помп позволяет воспроизводить почти физиологические паттерны как циркадной, так и ультрадианной (биологические ритмы с периодами от минуты до 10-12 ч в пределах суток) ритмичности, имитируя отдельные импульсы с интервалами 80-110 мин, а также пики и провалы уровня гормона в плазме каждые 3 ч [43-46]. Но в применении данных приборов в широкой клинической практике есть ряд препятствий, т.к. использование помп для введения ГК сопряжено с некоторыми техническими сложностями, и, что не менее важно, этот метод является более дорогостоящим и экономически невыгодным, а достоверные доказательства превосходства такого метода терапии все еще отсутствуют. В связи с чем необходимы дополнительные исследовательские работы в этом направлении, которые позволят расширить имеющиеся возможности терапии НН и минимизировать





**Рис. 1.** Идентификационная карточка пациента с НН с информацией о правилах неотложной помощи при НК для детей (слева) и взрослых (справа) в англоязычной версии, используемая в странах Европы.

риски развития побочных эффектов гормональной терапии, обусловленных нефизиологическими концентрациями и профилем действия ГК в организме.

#### **Надпочечниковый криз: возможности профилактики одного из наиболее опасных осложнений НН**

Помимо ежедневной рутинной ЗГТ, требующей модификации и усовершенствования, отдельного внимания заслуживает проблема профилактики декомпенсации НН и развития НК, как одного из наиболее грозных осложнений НН. Частота 5-10 адреналовых кризов/100 пациентов и показатель смертности 0,5/100 лет [47] определяют чрезвычайно важное значение мер профилактики, быстрой диагностики и корректного лечения данного состояния [48]. При отсутствии своевременной медицинской помощи НК ассоциирован с высоким риском летального исхода. Наибольшую сложность в плане выявления и диагностики НК представляют пациенты детского и пожилого возраста ввиду нетипичного течения и зачастую скудной предшествующей симптоматики [49].

НН в целом является достаточно редким заболеванием, в связи с чем медицинские работники не всегда могут обладать навыками корректного купирования НК у таких пациентов [50]. А хорошо обученный пациент (и/или его родственник) обычно является ключевым фактором успеха в профилактике

и лечении кризов. В странах Европы широко применяются личные идентификационные карточки пациентов, содержащие информацию о диагнозе и необходимой неотложной помощи с использованием ГК (рис. 1), на них обычно отображены данные на соответствующем национальном языке с одной стороны и на английском языке с другой [51].

Для пациентов с НН принципиально важное значение имеет тщательное обучение принципам коррекции терапии при появлении предпосылок развития НК [50]. К примеру, пациенты с НН должны быть информированы о необходимости удвоения или утроения стандартных суточных доз ГК, увеличении кратности приема препарата при клиническом ухудшении, а также рекомендовано обучение навыкам экстренной внутримышечной или внутривенной инъекции раствора гидрокортизона для парентерального введения [48]. Следует помнить о необходимости коррекции терапии при планирующихся оперативных и других медицинских вмешательствах (табл. 2).

В последнее время рассматривается возможность внедрения гидрокортизона для подкожного введения у взрослых пациентов с НН, однако данная форма пока требует дальнейшего изучения фармакокинетических особенностей действия, особенно при применении в экстренных случаях [52]. Важно отметить, что в некоторых европейских странах рас-

Таблица 2

## Принципы ведения пациентов с НН при оперативных и других медицинских вмешательствах

Тип операции	Периоперационное ведение	Послеоперационное ведение
Операция под наркозом (общим или региональным) Кесарево сечение	— гидрокортизон 100 мг внутривенно; — непрерывная инфузия гидрокортизона 200 мг/24 ч	— в/в инфузия при отсутствии пероральных форм или при послеоперационной тошноте и рвоте (или гидрокортизон 50 мг каждые 6 ч в/м); — удвоенная пероральная доза гидрокортизона в течение 48 ч — 1 недели (24 ч при быстром восстановлении)
Операции на кишечнике, требующие применения слабительных препаратов/клизмы	— подготовка кишечника в условиях клиники, рассматривается возможность в/в инфузии растворов и ГК в период подготовки; — гидрокортизон 100 мг в/в или в/м в начале процедуры	— прием удвоенной дозы гидрокортизона в течение 24 ч
Естественные роды	— гидрокортизон 100 мг в/в в начале родов; — непрерывная инфузия гидрокортизона 200 мг/24 ч; — или гидрокортизон 50 мг/6 ч в/м	— введение двойной дозы гидрокортизона в течение 24 ч
Стоматологические манипуляции	— дополнительный прием утренней дозы за 1 ч до вмешательства (10 мг гидрокортизона)	— двойная пероральная доза в течение 24 ч; — затем вернуться к обычной дозе
Малоинвазивные операции	— предоперационная подготовка не требуется	— прием дополнительной дозы ГК при наличии симптомов декомпенсации

Сокращения: в/в — внутривенно, в/м — внутримышечно, ГК — глюкокортикоиды.

Таблица 3

## Принципы купирования НК у взрослых

В/в введение гидрокортизона	Инфузионная терапия	Лечение в ОРИТ	Лечение МК
— 100 мг болюсно; — 200 мг/сут. непрерывно в/в инфузия или в/м болюсно (50 мг каждые 6 ч)	— 1000 мл 0,9% хлорида натрия в первый час; — клиническая оценка центрального венозного давления, инвазивный мониторинг кровяного давления	— низкие дозировки гепарина; — антибиотикотерапия	— старт применения МК после снижения суточной дозировки гидрокортизона <50 мг/сут. (стартовая дозировка 100 мкг флудрокортизона)

Сокращения: в/в — внутривенно, в/м — внутримышечно, МК — минералокортикоиды, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии.

творы гидрокортизона для в/в или в/м введения недоступны, в связи с чем вместо них используются другие препараты ГК.

Принципы купирования НК в условиях медицинского учреждения представлены в таблице 3 [16].

## Заключение

Таким образом, на сегодняшний день гидрокортизон с немедленным высвобождением остается единственной основой заместительной глюкокортикоидной терапии у пациентов с НН. В связи с чем на сегодняшний день сохраняется потреб-

ность в расширении доступных форм гормональных препаратов как для перорального приема, так и для парентерального введения, необходимые для повышения безопасности, эффективности такой терапии в клинической практике и профилактики высокой летальности при НК. При этом препараты гидрокортизона двойного и модифицированного высвобождения и другие экспериментальные подходы уже в ближайшее время могут стать перспективной альтернативой для данных пациентов, особенно при сниженной приверженности терапии и/или высоким риске метаболических заболеваний.

## Литература/References

- Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. Lancet. 2014;383(9935):2152-67. doi:10.1016/S0140-6736(13)61684-0.
- Erichsen MM, Løvås K, Skinningsrud B, et al. Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian registry. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(12):4882-90. doi:10.1210/jc.2009-1368.
- Chakera AJ, Vaidya B. Addison disease in adults: diagnosis and management. Am J Med. 2010;123:409-13.
- Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. Lancet. 2003;361(9372):1881-93. doi:10.1016/S0140-6736(03)13492-7.
- Li T, Cunningham JL, Gilliam WP, et al. Prevalence of opioid-induced adrenal insufficiency in patients taking chronic opioids. J Clin. Endocrinol. Metab. 2020;105(10). doi:10.1210/clinem/dgaa499.
- de Vries F, Bruin M, Lobatto DJ, et al. Opioids and their endocrine effects: a systematic review and meta-analysis. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2020;105(3). doi:10.1210/clinem/dgz022.
- Nader N, Chrousos GP, Kino T. Interactions of the circadian CLOCK system and the HPA axis. Trends Endocrinol. Metab. 2010;21(5):277-86. doi:10.1016/j.tem.2009.12.011.

8. Moreira AC, Antonini SR, de Castro M. Mechanisms in endocrinology: a sense of time of the glucocorticoid circadian clock: from the ontogeny to the diagnosis of Cushing's syndrome. *Eur. J. Endocrinol.* 2018;179(1):R1-R18. doi:10.1530/EJE-18-0102.
9. Oster H, Challet E, Ott V, et al. The functional and clinical significance of the 24-hour rhythm of circulating glucocorticoids. *Endocr. Rev.* 2017;38(1):3-45. doi:10.1210/er.2015-1080.
10. Esteban NV, Loughlin T, Yergey AL, et al. Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991;72(1):39-45. doi:10.1210/jcem-72-1-39.
11. Paizoni L, Auer MK, Schmidt H, et al. Effect of androgen excess and glucocorticoid exposure on metabolic risk profiles in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J. Steroid Biochem Mol. Biol.* 2020;197:105540. doi:10.1016/j.jsbmb.2019.105540.
12. Auer MK, Paizoni L, Hofbauer LC, et al. Effects of androgen excess and glucocorticoid exposure on bone health in adult patients with 21-hydroxylase deficiency. *J. Steroid Biochem Mol. Biol.* 2020;204:105734. doi:10.1016/j.jsbmb.2020.105734.
13. Frey KR, Kienitz T, Schulz J, et al. Prednisolone is associated with a worse bone mineral density in primary adrenal insufficiency. *Endocr. Connect.* 2018;7(6):811-8. doi:10.1530/EC-18-0160.
14. Quinkler M, Ekman B, Marelli C, et al. Prednisolone is associated with a worse lipid profile than hydrocortisone in patients with adrenal insufficiency. *Endocr. Connect.* 2017;6(1):1-8. doi:10.1530/EC-16-0081.
15. Whittle E, Falhammar H. Glucocorticoid regimens in the treatment of congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *J. Endocr. Soc.* 2019;3(6):1227-45. doi:10.1210/js.2019-00136.
16. Bornstein SR, Allolio B, Arit W, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016;101(2):364-89. doi:10.1210/jc.2015-1710.
17. Speiser PW, Arit W, Auchus RJ, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018;103(11):4043-88. doi:10.1210/jc.2018-01865.
18. Arit W, Willis DS, Wild SH, et al. United Kingdom Congenital Adrenal Hyperplasia Adult Study Executive. Health status of adults with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study of 203 patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010;95(11):5110-21. doi:10.1210/jc.2010-0917.
19. Murray RD, Ekman B, Uddin S, et al. Management of glucocorticoid replacement in adrenal insufficiency shows notable heterogeneity-data from the EU-AIR. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2017;86(3):340-6. doi:10.1111/cen.13267.
20. Bensing S, Brandt L, Tabaroj F, et al. Increased death risk and altered cancer incidence pattern in patients with isolated or combined autoimmune primary adrenocortical insufficiency. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2008;69(5):697-704. doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03340.x.
21. Falhammar H, Frisen L, Norrby C, et al. Increased mortality in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;99(12):E2715-21. doi:10.1210/jc.2014-2957.
22. Burman P, Mattsson AF, Johannsson G, et al. Deaths among adult patients with hypopituitarism: hypocortisolism during acute stress, and de novo malignant brain tumors contribute to an increased mortality. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013;98(4):1466-75. doi:10.1210/jc.2012-4059.
23. Berghthorsdottir R, Leonsson-Zachrisson M, Oden A, Johannsson G. Premature mortality in patients with Addison's disease: a population-based study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006;91(12):4849-53. doi:10.1210/jc.2006-0076.
24. Smans LC, Souverein PC, Leufkens HG, et al. Increased use of antimicrobial agents and hospital admission for infections in patients with primary adrenal insufficiency: a cohort study. *Eur. J. Endocrinol.* 2013;168(4):609-14. doi:10.1530/EJE-12-0879.
25. Bancos I, Hazeldine J, Chortis V, et al. Primary adrenal insufficiency is associated with impaired natural killer cell function: a potential link to increased mortality. *Eur. J. Endocrinol.* 2017;176(4):471-80. doi:10.1530/EJE-16-0969.
26. Johannsson G, Falorni A, Skrtic S, et al. Adrenal insufficiency: review of clinical outcomes with current glucocorticoid replacement therapy. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2015;82(1):2-11. doi:10.1111/cen.12603.
27. Falhammar H, Frisen L, Hirschberg AL, et al. Increased cardiovascular and metabolic morbidity in patients with 21-hydroxylase deficiency: A Swedish Population-Based National Cohort Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015;100(9):3520-8. doi:10.1210/JC.2015-2093.
28. Dalin F, Nordling Eriksson G, Dahlqvist P, et al. Clinical and immunological characteristics of autoimmune addison disease: a Nationwide Swedish Multicenter Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017;102(2):379-89. doi:10.1210/jc.2016-2522.
29. Skov J, Sundstrom A, Ludvigsson JF, et al. Sex-Specific risk of cardiovascular disease in autoimmune Addison disease-a population-based cohort study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019;104(6):2031-40. doi:10.1210/jc.2018-02298.
30. Hahner S, Loeffler M, Fassnacht M, et al. Impaired subjective health status in 256 patients with adrenal insufficiency on standard therapy based on cross-sectional analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007;92(10):3912-22. doi:10.1210/jc.2007-0685.
31. Rönneberg TMM. The circadian clock and human health. *Curr. Biol.* 2016;26:R432-43. doi:10.1016/j.cub.2016.04.011.
32. Andela CD, Staufenbiel SM, Jousstra SD, et al. Quality of life in patients with adrenal insufficiency correlates stronger with hydrocortisone dosage, than with long-term systemic cortisol levels. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;72:80-6. doi:10.1016/j.psyneuen.2016.06.015.
33. Johannsson G, Berghthorsdottir R, Nilsson AG, et al. Improving glucocorticoid replacement therapy using a novel modified-release hydrocortisone tablet: a pharmacokinetic study. *Eur. J. Endocrinol.* 2009;161(1):119-30. doi:10.1530/EJE-09-0170.
34. Porter J, Blair J, Ross RJ. Is physiological glucocorticoid replacement important in children? *Arch. Dis. Child* 2017;102(2):199-205. doi:10.1136/archdischild-2015-309538.
35. Johannsson G, Nilsson AG, Berghthorsdottir R, 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. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012;97(2):473-81. doi:10.1210/jc.2011-1926.
36. Isidori AM, Venneri MA, Graziadio C, et al. Effect of once-daily, modified-release hydrocortisone versus standard glucocorticoid therapy on metabolism and innate immunity in patients with adrenal insufficiency (DREAM): a single-blind, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(3):173-85. doi:10.1016/S2213-8587(17)30398-4.
37. Quinkler M, Miodini Nilsen R, Zopf K, et al. Modified-release hydrocortisone decreases BMI and HbA1c in patients with primary and secondary adrenal insufficiency. *Eur. J. Endocrinol.* 2015;172(5):619-26. doi:10.1530/EJE-14-1114.
38. Stewart PM. Modified-Release Hydrocortisone: Is It Time to Change Clinical Practice? *J. Endocr. Soc.* 2019;3(6):1150-3. doi:10.1210/js.2019-00046.
39. Johannsson G, Skrtic S, Lennernas H, et al. Improving outcomes in patients with adrenal insufficiency: a review of current and future treatments. *Curr. Med Res Opin.* 2014;30(9):1833-47. doi:10.1185/03007995.2014.925865.
40. Whitaker M, Debono M, Huatan H, et al. An oral multiparticulate, modified-release, hydrocortisone replacement therapy that provides physiological cortisol exposure. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2014;80(4):554-61. doi:10.1111/cen.12316.
41. Merke DP, Auchus RJ. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *N. Engl. J. Med* 2020;383(13):1248-61. doi:10.1056/NEJMra1909786.
42. Merke DP, Mallappa A, Arit W, et al. Modified-Release Hydrocortisone in Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(5):e2063-e2077. doi:10.1210/clinem/dgab051.
43. Russell GM, Durant C, Ataya A, et al. Subcutaneous pulsatile glucocorticoid replacement therapy. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2014;81(2):289-93. doi:10.1111/cen.12470.
44. Mallappa A, Nella AA, Sinaii N, et al. Long-term use of continuous subcutaneous hydrocortisone infusion therapy in patients with congenital adrenal hyperplasia. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2018;89(4):399-407. doi:10.1111/cen.13813.
45. Oksnes M, Bjornsdottir S, Isaksson M, et al. Continuous subcutaneous hydrocortisone infusion versus oral hydrocortisone replacement for treatment of addison's disease: a randomized clinical trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;99(5):1665-74. doi:10.1210/jc.2013-4253.
46. Gagliardi L, Nenke MA, Thynne TR, et al. Continuous subcutaneous hydrocortisone infusion therapy in Addison's disease: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;99(11):4149-57. doi:10.1210/jc.2014-2433.
47. Allolio B. Extensive expertise in endocrinology. *Adrenal Crisis Eur. J. Endocrinol.* 2015;172(3):R115-24. doi:10.1530/EJE-14-0824.
48. Rushworth RL, Torpy DJ, Falhammar H. Adrenal crisis. *N. Engl. J. Med.* 2019;381(9):852-61. doi:10.1056/NEJMra1807486.
49. Rushworth RL, Torpy DJ, Falhammar H. Adrenal crises in older patients. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(7):628-39. doi:10.1016/S2213-8587(20)30122-4.
50. Burger-Stritt S, Kardonski P, Pulzer A, et al. Management of adrenal emergencies in educated patients with adrenal insufficiency-A prospective study. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2018;89(1):22-9. doi:10.1111/cen.13608.
51. Quinkler M, Dahlqvist P, Husebye ES, Kampe O. A European Emergency Card for adrenal insufficiency can save lives. *Eur. J. Intern Med.* 2015;26(1):75-6. doi:10.1016/j.ejim.2014.11.006.
52. Hahner S, Burger-Stritt S, Allolio B. Subcutaneous hydrocortisone administration for emergency use in adrenal insufficiency. *Eur. J. Endocrinol.* 2013;169(2):147-54. doi:10.1530/EJE-12-1057.

АКТГ — адренокортикотропный гормон, ВДКН — врожденная дисфункция коры надпочечников, ГК — глюкокортикоиды, ГР — глюкокортикоидные рецепторы, ЗГТ — заместительная гормональная терапия, МК — минералокортикоиды, НК — надпочечниковый криз, НН — надпочечниковая недостаточность.

---

**Отношения и деятельность:** нет.

Ушанова Ф. О.\* — к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-5512-6899, Демидова Т. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-6385-540X, Короткова Т. Н. — зав. лабораторией клинической биохимии, иммунологии и аллергологии, ORCID: 0000-0002-3684-9992.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): fati\_2526@mail.ru

**Рукопись получена** 15.02.2023 **Рецензия получена** 23.03.2023 **Принята к публикации** 27.03.2023

---

**Relationships and Activities:** none.

Ushanova F. O.\* ORCID: 0000-0001-5512-6899, Demidova T. Yu. ORCID: 0000-0001-6385-540X, Korotkova T. N. ORCID: 0000-0002-3684-9992.

\*Corresponding author: fati\_2526@mail.ru

**Received:** 15.02.2023 **Revision Received:** 23.03.2023 **Accepted:** 27.03.2023