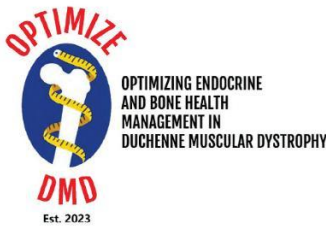




Протокол стероїдної терапії РІ Ніколоффа

У ПАРТНЕРСТВІ З

ПЕРЕКЛАД ЗДІЙСНЕНО
ГО «ДЮШЕННА УКРАЇНИ»



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

END DUCHENNE.ORG

Протокол стероїдної терапії PJ Ніколоффа: короткий огляд

<https://www.parentprojectmd.org/wp-content/uploads/2018/03/PJ-Nicholoff-Steroid-Protocol.pdf>

Переклад здійснено за підтримки ГО «Дюшенна України» Оленою Тарантул.

Вичитка протоколу здійснена Шатілло Андрієм Валерійовичем, к.м.н, провідним науковим співробітником відділення дитячої психоневрології та пароксизмальних станів ДУ “Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України”.

Пацієнти з м'язовою дистрофією Дюшенна, які приймають глюкокортикоїди (включно з преднізоном – *prednisone*, преднізолоном – *prednisolone*, дефлазакортом – *deflazacort* та вamorолоном – *vamorolone*), мають ризик розвитку пригнічення функції кори надниркових залоз. Це означає, що їх організм не може нормально виробляти кортизол під час стресових ситуацій. Усі пацієнти, які приймають стероїди, повинні мати план застосування стресових доз при захворюванні, травмі чи хірургічному втручанні, а також дотримуватись чітко визначеної схеми поступового зниження дози при зменшенні або припиненні прийому стероїдів, щоб запобігти потенційно небезпечним для життя ускладненням.

Основні моменти, які слід пам'ятати:

- **Ризик пригнічення функції кори надниркових залоз:** прийом високих доз стероїдів протягом більше ніж двох тижнів може пригнічувати здатність організму виробляти природні гормони стресу, що може призвести до надниркової недостатності.
- **Розпізнавання симптомів надниркової недостатності:** важливо вміти розпізнавати ознаки надниркової недостатності під час прийому стероїдів. Без належного лікування цей стан може призвести до небезпечного для життя стану, який називається наднирковим кризом.
- **Чому важливий план стресового дозування:** усі, хто приймає стероїди тривалий час, повинні мати план збільшення дози стероїду під час фізичного стресу, такого як хвороба, травма чи операція.
- **Безпечне поступове зниження дози стероїдів:** якщо ви приймали високі дози стероїдів понад 2 тижні, дозу слід зменшувати поступово під наглядом медичного працівника. Цей процес називають «поступовим зменшенням дози стероїдів». Стероїди ніколи не слід припиняти раптово.
- **Постійні запобіжні заходи під час зниження/припинення стероїдів:** навіть під час поступового зменшення або припинення прийому стероїдів вам можуть знадобитися стресові дози у період хвороби чи травми. Це необхідно до моменту, поки ваш лікар не підтвердить, що організм знову виробляє нормальний рівень гормонів стресу.
- **Зміна стероїдних препаратів:** при переході з одного стероїдного препарату на інший лікар розробить ретельно продуманий план, щоб запобігти наднирковій недостатності.

Ключові положення ґрунтуються на шести основних концепціях, викладених у протоколі стероїдної терапії PJ Ніколоффа

- Особи, які понад два тижні приймають щоденні дози глюкокортикоїдів, які перевищують фізіологічні рівні, мають високий ризик розвитку пригнічення функції кори надниркових залоз.
- Ознаки та симптоми надниркової недостатності часто є неспецифічними та можуть проявлятися лише тоді, коли організм перебуває в умовах підвищеного фізіологічного стресу.
- Усі особи, які тривало приймають дози глюкокортикоїдів, що перевищують фізіологічні рівні, повинні мати план застосування стресових доз стероїдів при помірному та сильному фізіологічному стресі.
- При зменшенні дози або відміні глюкокортикоїдів у пацієнтів, які понад 2 тижні отримували дози, що перевищують фізіологічні рівні, необхідно проводити поступове зниження дози.
- Пацієнти, які поступово припиняють прийом глюкокортикоїдів (ваморолон, дефлазакорт, преднізон або преднізолон), або перебувають на фізіологічних (підтримувальних) дозах глюкокортикоїдів, повинні продовжувати прийом стресових доз стероїдів у періоди підвищеного фізіологічного стресу до моменту підтвердження відновлення функції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі.
- При переході з одного режиму глюкокортикоїдної терапії на інший необхідно вживати заходи для зниження ризику надниркової недостатності та синдрому відміни глюкокортикоїдів.

Про цей документ

Цей документ стосується осіб із м'язовою дистрофією, які отримують лікування глюкокортикоїдами (ГК), включно з м'язовою дистрофією Дюшенна (МДД), м'язовою дистрофією Беккера, жінками-носіями з проявами захворювання та Х-зчеплену кардіоміопатію (разом скорочено – МДДБ). Для цілей цього документа глюкокортикоїд визначається як стероїд, що чинить фізіологічну дію через глюкокортикоїдний рецептор. Наразі для лікування осіб із МДДБ застосовуються такі глюкокортикоїди: преднізон, преднізолон, дефлазакорт та ваморолон. Стандартні щоденні дози ГК, що застосовуються для лікування МДДБ, викликають пригнічення функції кори надниркових залоз у більшості пацієнтів, тоді як схеми інтервального прийому ГК можуть мати менший ризик розвитку такого пригнічення. Однак, з огляду на те, що пригнічення функції кори надниркових залоз є небезпечним для життя, усі пацієнти з МДДБ, які отримують ГК, включно зі схемами інтервального прийому, вважаються такими, що перебувають у групі ризику розвитку надниркової недостатності, та потребують профілактичного підходу до ведення.

Пригнічення функції кори надниркових залоз є ятрогенним, потенційно небезпечним для життя станом, спричиненим тривалим впливом доз ГК, які перевищують фізіологічні рівні. Дозами ГК, які перевищують фізіологічні рівні, вважаються такі, що перевищують добову продукцію ендогенного кортизолу. Своєчасне розпізнавання та належне ведення пацієнта з пригніченням функції кори надниркових залоз можуть запобігти як захворюваності, так і смертності.

Метою цього документа є допомога медичним працівникам, які надають допомогу пацієнтам із МДДБ, у запобіганні ускладненням, пов'язаним із ГК-індукованим пригніченням функції кори надниркових залоз, зокрема наднирковій недостатності, наднирковому кризу та синдрому відміни глюкокортикоїдів. Для отримання додаткової інформації про глюкокортикоїди та пригнічення функції кори надниркових залоз відвідайте сторінку Parent Project Muscular Dystrophy (PPMD) «Steroid Care» за посиланням: www.parentprojectmd.org/steroids.

Це оновлення 2025 року пропонує підхід до ведення пацієнтів із пригніченням функції кори надниркових залоз при МДДБ, які отримують як традиційні ГК – преднізон, преднізолон, дефлазакорт, так і новий препарат – вamorолон. Вamorолон, уперше схвалений для лікування МДД у 2023 році у США та Європейському Союзі, є новим синтетичним ГК, розробленим для збереження протизапальних властивостей класичних ГК (преднізолону, преднізону та дефлазакорту) при одночасному зменшенні побічних ефектів за рахунок відокремлення трансрепресії (протизапальні ефекти) від трансактивації (побічні ефекти, пов'язані з транскрипцією генів). Важливо взяти до уваги, що вamorолон, як і класичні ГК, спричиняє центральне пригнічення функції кори надниркових залоз через той самий механізм. Однак, на відміну від класичних ГК, вamorолон також є антагоністом мінералокортикоїдних рецепторів – унікальна властивість, яка може мати важливе значення для клінічної практики.

Цей документ підготовлено на основі даних доказової медицини та експертних клінічних оцінок, наданих міжнародним консорціумом Optimizing Endocrine and Bone Health Management in Duchenne Muscular Dystrophy («OPTIMIZE DMD»). Документ структурований навколо шести основних концепцій, які разом визначають найкращі сучасні практики ведення пацієнтів із пригніченням функції кори надниркових залоз при МДДБ, які отримують лікування ГК:

- **Особи, які понад два тижні приймають щоденні дози глюкокортикоїдів, які перевищують фізіологічні рівні, мають високий ризик розвитку пригнічення функції кори надниркових залоз.**
- **Ознаки та симптоми надниркової недостатності часто є неспецифічними та можуть проявлятися лише тоді, коли організм перебуває в умовах підвищеного фізіологічного стресу.**
- **Усі особи, які тривало приймають дози глюкокортикоїдів, що перевищують фізіологічні рівні, повинні мати план застосування стресових доз стероїдів при помірному та сильному фізіологічному стресі.**
- **При зменшенні дози або відміні глюкокортикоїдів у пацієнтів, які понад 2 тижні отримували дози, що перевищують фізіологічні рівні, необхідно проводити поступове зниження дози.**
- **Пацієнти, які поступово припиняють прийом глюкокортикоїдів (вamorолон, дефлазакорт, преднізон або преднізолон), або перебувають на фізіологічних (підтримувальних) дозах глюкокортикоїдів, повинні продовжувати прийом стресових доз стероїдів у періоди підвищеного фізіологічного стресу до моменту підтвердження відновлення функції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі.**

- При переході з одного режиму глюкокортикоїдної терапії на інший необхідно вживати заходи для зниження ризику надниркової недостатності та синдрому відміни глюкокортикоїдів.

Також наведено докладні приклади клінічного ведення пацієнтів з пригніченням функції кори надниркових залоз. Водночас визнається, що у світі існує значна різноманітність клінічних практик. У зв'язку з цим шість основних концепцій, запропонованих у цьому документі, мають слугувати основою, на якій ґрунтується ведення пацієнтів із пригніченням функції кори надниркових залоз. Наведені приклади клінічних стратегій призначені для допомоги лікарям у впровадженні цих принципів; вони не мають замінювати вже існуючі локальні алгоритми надання допомоги при патології кори надниркових залоз. За можливості, настійно рекомендується включення ендокринолога до мультидисциплінарної команди з ведення пацієнтів із МДДБ або до процесу розробки алгоритмів надання допомоги.

Основна концепція № 1: Особи, які понад два тижні приймають щоденні дози глюкокортикоїдів, які перевищують фізіологічні рівні, мають високий ризик розвитку пригнічення функції кори надниркових залоз.

- У нормальних умовах гіпоталамус виділяє кортиколіберин, який стимулює гіпофіз до вивільнення адренокортикотропного гормону (АКТГ). АКТГ, у свою чергу, сигналізує наднирковим залозам про необхідність вироблення кортизолу (ендогенного ГК) приблизно у кількості 8–10 мг/м² площі поверхні тіла (ППТ) на добу в перерахунку на еквіваленти гідрокортизону при ентеральному введенні (так звана фізіологічна продукція кортизолу).
- Під час фізіологічного стресу (хвороба, травма чи хірургічне втручання) секреція кортизолу значно зростає (утричі й більше відносно рівня базової фізіологічної продукції).
- Усі стандартні щоденні схеми застосування ГК для лікування МДДБ (див. **Таблицю 1**) можуть пригнічувати гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову вісь (ГГН), спричиняючи ятрогенне пригнічення функції кори надниркових залоз – форму надниркової недостатності, що може призводити до суттєвої захворюваності та навіть смерті через брак кортизолу у момент підвищеного фізіологічного стресу.
- Без належного введення стресових доз стероїдів пригнічення функції кори надниркових залоз може призвести до надниркової недостатності, яка може спричинити загрозливий для життя наднирковий криз, що супроводжується блюванням, змінами психічного стану, гострою судинною недостатністю та/або гіпоглікемією під час помірного чи тяжкого фізіологічного стресу.

Таблиця 1. Початкові дози глюкокортикоїдів, які зазвичай застосовуються для лікування м'язової дистрофії Дюшенна та інших дистрофінопатій (МДДБ)

Глюкокортикоїд	Дози лікування МДДБ
Преднізолон	0,75 мг/кг/добу (типова максимальна доза 40 мг) ¹
Преднізон	0,75 мг/кг/добу (типова максимальна доза 40 мг) ¹
Дефлазакорт	0,9 мг/кг/добу

	(типова максимальна доза 36 мг) ¹
Ваморолон	6 мг/кг/добу ² (максимальна доза 300 мг у США, 240 мг у ЄС)

¹ Максимальна доза не вказана в інструкції із застосування та може змінюватися індивідуально на розсуд лікаря.

² Рекомендована доза при помірному порушенні функції печінки становить 2 мг/кг/добу (максимальна доза — 100 мг/добу); помірне порушення функції печінки підвищує концентрацію ваморолону. Дані для визначення дози ваморолону у пацієнтів із тяжким порушенням функції печінки відсутні.

Скорочення: МДДБ – м'язова дистрофія Дюшенна та Беккера й інші дистрофінопатії; ЄС – Європейський Союз; США – Сполучені Штати Америки.

Основна концепція № 2: Ознаки та симптоми надниркової недостатності часто є неспецифічними та можуть проявлятися лише тоді, коли організм перебуває в умовах підвищеного фізіологічного стресу.

- Усі пацієнти повинні бути проінформовані про ознаки та симптоми надниркової недостатності ДО або В МОМЕНТ початку ГК-терапії (див. **Таблицю 2**). Це інформування необхідно повторювати щонайменше раз на рік протягом усього періоду ГК-терапії.
- Усі пацієнти, які отримують ГК-лікування, повинні бути поінструктовані ніколи не припиняти та не пропускати прийом ГК, оскільки це може спричинити розвиток симптомів надниркової недостатності та наднирковий криз. Пропущену дозу можна прийняти у будь-який час протягом дня, коли її було заплановано прийняти.
- Синдром відміни глюкокортикоїдів – це відмінний від надниркової недостатності стан. Симптоми синдрому відміни глюкокортикоїдів можуть імітувати надниркову недостатність, однак вони не є небезпечними для життя. Вони можуть виникати під час поступового зниження дози ГК, навіть коли пацієнт ще отримує високі дози ГК, або під час переходу з одного препарату чи схеми прийому ГК на іншу.

Таблиця 2. Ознаки та симптоми надниркової недостатності, спричиненої глюкокортикоїдами (ГК).

Симптоми надниркової недостатності, спричиненої глюкокортикоїдами ¹	Ознаки надниркової недостатності, спричиненої глюкокортикоїдами ¹
Анорексія	Гіпотензія
Нудота / блювання	Гіпоглікемія
Нездужання	Тахікардія або брадикардія
Слабкість або втомлюваність	Лихоманка ²
Головний біль	
Біль у животі	
Міалгія / артралгія	
Психіатричні симптоми (сплутаність свідомості, делірій, дезорієнтація)	
Втрата моторних навичок (не відповідає природному перебігу хвороби)	

¹ Симптоми синдрому відміни глюкокортикоїдів можуть імітувати симптоми надниркової недостатності. Важливо враховувати, що не всі симптоми та/або ознаки завжди присутні. Гіпотензія та гіпоглікемія зазвичай не виникають при синдромі відміни глюкокортикоїдів.

² Лихоманка є нетиповою ознакою надниркової недостатності. Причину лихоманки необхідно ідентифікувати та за потреби лікувати.

Основна концепція № 3: Усі особи, які тривало приймають дози глюкокортикоїдів, що перевищують фізіологічні рівні, повинні мати план застосування стресових доз стероїдів при помірному та сильному фізіологічному стресі.

- Дози ГК, які перевищують фізіологічні рівні, – це дози, що перевищують добову продукцію ендогенного кортизолу (фізіологічну); для покриття стресу можуть використовуватися лише ті препарати, які мають агоністичні властивості щодо мінералокортикоїдних рецепторів та триваліший час дії (див. *Таблицю 3*).
- Додаткові ГК (так звані стресові дози стероїдів) необхідно призначати у періоди підвищеного фізіологічного стресу, включно з захворюваннями, травмами/пораненнями чи хірургічними втручаннями, з метою попередження небезпечних для життя наслідків. Приклади помірного та сильного фізіологічного стресу наведено у *Таблиці 4*. Приклади схем прийому стресових доз стероїдів наведено у *Таблицях 5 і 6*.

Таблиця 3. Підтримувальні дози глюкокортикоїдів та принципи дозування при стресових станах у пацієнтів з дистрофією Дюшенна та іншими дистрофінопатіями

Глюкокортикоїд	Використання для лікування МДДБ	Підтримувальна доза	Період напіввиведення (години)	Активність щодо глюкокортикоїдних рецепторів	Активність щодо мінералокортикоїдних рецепторів	Ефективність при фізіологічному стресі
Гідрокортизон	НІ	8–10 мг/м ² /день	3	Агоніст	Агоніст	ТАК
Преднізон	ТАК	2–3 мг/м ² /день	6,2	Агоніст	Агоніст	ТАК
Преднізолон	ТАК	2–3 мг/м ² /день	6,2	Агоніст	Агоніст	ТАК
Дефлазакорт	ТАК	2,6 мг/м ² /день ⁴	1,1–1,9	Агоніст	Слабкий Агоніст	НЕВІДОМО ⁵
Ваморолон	ТАК	Невідомо	2	Агоніст	Антагоніст	НІ

¹ Виражено у мг/м² площі поверхні тіла (ППТ)/добу. Існує кілька формул для розрахунку ППТ; рекомендується використовувати ту, що застосовується у вашій електронній медичній системі чи практиці. ППТ також можна приблизно оцінити за вагою: (вага (кг) × 4) + 7 / (вага (кг) + 90).

² Клінічно вважається, що препарат виводиться з організму після 4-5 періодів напіввиведення.

³ Деталі стосовно стресових доз наведені у *Таблицях 5 і 6*.

⁴ Оцінки базуються на історично прийнятих коефіцієнтах конверсії й повинні розглядатися лише як орієнтовні. Дефлазакорт не рекомендується для підтримувальної замісної терапії.

⁵ Недостатньо даних для визначення дози чи частоти введення при стресі. Використовувати з обережністю.

Скорочення: МДДБ – м'язова дистрофія Дюшенна та Беккера й інші дистрофінопатії.

Таблиця 4. Показання та приклади для призначення стресових доз стероїдів при помірному та сильному стресі на додачу до звичайної схеми прийому глюкокортикоїдів.

Стан	Рекомендації щодо «стресових» доз ¹ ² (Дози наведено у <i>Таблицях 5 та 6</i>)	Тривалість прийому стресової дози
Легке захворювання: • Приклади: легка застуда/нежить без температури; пацієнт достатньо добре почувається, щоб відвідувати школу, роботу чи інші заняття.	Без змін	Не застосовується
Легка травма: • Приклади: перелом пальця без порушення цілісності шкіри, садна, синці; мінімальний або відсутній біль є добрим індикатором відсутності потреби у стресових дозах.	Без змін	Не застосовується
Помірне захворювання: • Хвороби, що не дозволили б дитині піти до школи, а дорослому – на роботу. • Приклади: лихоманка, тяжка застуда з втомою, легка діарея, легке блювання (за умови можливості прийому ліків ентерально).	Гідрокортизон кожні 6–8 годин ентерально або Преднізон/преднізолон кожні 12 годин ентерально	До повного зникнення симптомів хвороби + 24 години
Помірна травма: • Приклад: перелом руки чи ноги або гострий симптомний перелом хребця без порушення цілісності шкіри.	Гідрокортизон кожні 6–8 годин ентерально або Преднізон/преднізолон кожні 12 годин ентерально	До повного зникнення гострого болю та виліковування травми
Тяжке захворювання: • Постійне блювання з неможливістю прийому стероїдних препаратів ентерально. • Сильна діарея, що може вплинути на всмоктування. • Знижений рівень свідомості або утруднене пробудження зі сну.	Гідрокортизон внутрішньом'язово та негайне звернення до відділення невідкладної допомоги та/або виклик екстреної медичної допомоги	Варіабельна, індивідуально залежно від перебігу

Тяжка травма: • Приклади: ДТП, перелом із порушенням цілісності шкіри, будь-яка травма, що призводить до втрати свідомості.	Гідрокортизон внутрішньом'язово та негайне звернення до відділення невідкладної допомоги та/або виклик екстреної медичної допомоги	Варіабельна, індивідуально залежно від перебігу
Незначна хірургічна операція: • Приклади: процедури під місцевою анестезією або легкою/помірною седацією без втрати свідомості.	Розглянути: гідрокортизон кожні 6–8 годин ентерально або преднізон/преднізолон кожні 12 годин ентерально Рішення щодо стресового дозування приймається з урахуванням складності процедури та анамнезу пацієнта	24 години після процедури
Складна хірургічна операція: • Процедури під загальною анестезією.	Ввести гідрокортизон внутрішньовенно перед індукцією загальної анестезії та надати план стресового дозування команді анестезіологів. Подальше введення ГК внутрішньовенно необхідне, якщо пацієнт не може відновити ентеральний прийом після процедури.	Варіабельна, індивідуально залежно від перебігу
Інфузії бісфосфонатів: • Рекомендовано при ознаках/симптомах гострофазової реакції (ГФР; лихоманка, нудота, міалгія, біль у кістках) . • Слід розглянути емпіричне стресове дозування для перших інфузій, коли ризик ГФР є найвищим. • Потреба у подальших стресових дозах визначається на підставі первинної реакції; стресова доза має призначатися завжди, якщо розвинулися симптоми ГФР.	Гідрокортизон кожні 6–8 годин ентерально або преднізон/преднізолон кожні 12 годин ентерально	До зникнення ознак/симптомів ГФР + 24 години

¹ Гідрокортизон призначається додатково до звичайної лікувальної дози дефлазакорту або вamorолону при МДДБ. Лікувальні дози преднізону/преднізолону при МДДБ зазвичай перевищують рівень, необхідний для стресового замісного введення стероїдів. У таких випадках звичайну дозу преднізону/преднізолону при МДДБ можна розділити на дві рівні частини й приймати з інтервалом у 12 годин. Наразі недостатньо даних для визначення оптимальної дози та кратності прийому дефлазакорту для стресового дозування.

² Протоколи вашого медичного закладу слід узгоджувати зі спеціалістом на місці (ендокринологом), за його наявності.

- Усі пацієнти повинні мати план прийому стресових доз стероїдів для використання як вдома, так і в лікарні ДО або В МОМЕНТ початку ГК-терапії при лікуванні МДДБ. Цей план має включати порядок дій при помірному (див. **Таблицю 5**) та сильному (див. **Таблицю 6**) фізіологічному стресі.
- Гідрокортизон, преднізон і преднізолон є прийнятними препаратами для прийому стресових доз стероїдів, оскільки вони є агоністами як глюкокортикоїдних, так і мінералокортикоїдних рецепторів (див. **Таблицю 3**).
- При прийомі стресових доз за помірною стресу гідрокортизон потрібно приймати кожні 6–8 годин. Він призначається на додаток до регулярної терапевтичної дози ГК, яку пацієнт приймає при МДДБ.
- Преднізон і преднізолон – це більш потужні та тривалодіючі глюкокортикоїди, які застосовуються кожні 12 годин при помірному стресовому дозуванні. У більшості випадків терапевтичні дози преднізону/преднізолону при МДДБ перевищують дози, необхідні для стресового дозування. У такому разі регулярну дозу преднізону/преднізолону при МДДБ можна розділити на дві рівні частини, які приймають кожні 12 годин.
- **Невідомо, чи є дефлазакорт придатним для стресового дозування.** Дефлазакорт має коротший період напіввиведення, ніж гідрокортизон і преднізон/преднізолон. Оптимальні дози та частота прийому при стресовому дозуванні для дефлазакорту наразі не встановлені.
- **Ваморолон не можна застосовувати для прийому стресових доз**, оскільки він є антагоністом мінералокортикоїдних рецепторів і теоретично може підвищити ризик гіпотензії під час надниркового кризу.
- При сильному фізіологічному стресі та у випадках безперервного блювання або сильної діареї необхідно вводити гідрокортизон внутрішньом'язово або внутрішньовенно (див. **Таблицю 6**).
- Слід рекомендувати пацієнтам носити ідентифікаційні медичні браслети або ланцюжки з інформацією про стероїдну терапію. Також вони повинні мати при собі фізичну та/або електронну картку, в якій описано їхню схему прийому стресових доз стероїдів при стресових ситуаціях.
- Інформація про надниркову недостатність повинна бути відмічена в електронній медичній картці пацієнта, а також має бути чітко задокументований план прийому стресових доз стероїдів, щоб ним могли керуватися будь-які лікарі або медична команда.

Дози стероїдів при помірному стресі:

- Під час періодів помірною фізіологічного стресу необхідно застосовувати гідрокортизон або преднізон/преднізолон ентерально, як зазначено у **Таблиці 4**.
- Стресові дози гідрокортизону або преднізону/преднізолону при ентеральному введенні можуть розраховуватися на основі площі поверхні тіла (m^2) або фактичної маси тіла (кг). ППТ є більш точною, але не завжди практичною.

Рекомендовані стресові дози стероїдів наведені у **Таблиці 5** як за площею поверхні тіла, так і за масою тіла.

- Якщо лікувальні дози преднізону/преднізолону при МДДБ перевищують дози, необхідні при фізіологічному стресі (див. **Таблицю 5**), звичайну дозу преднізону/преднізолону для МДДБ можна розділити на дві рівні частини та приймати кожні 12 годин.

Таблиця 5. Дози стероїдів при помірному стресі відповідно до площі поверхні тіла (ППТ)² або маси тіла (ентерально: перорально або через шлунково-кишковий зонд)¹

Дози на основі ППТ		
	Гідрокортизон	Преднізон або преднізолон ²
Усі пацієнти	30-50 мг/м ² /добу, розподілені на прийоми кожні 6–8 год. Максимальна доза на один прийом – 15 мг кожні 6–8 год.	8–12 мг/м ² /добу, розподілені на прийоми кожні 12 год. Максимальна доза на один прийом – 7,5 мг кожні 12 год ³ .
Дози на основі маси тіла		
Маса тіла	Гідрокортизон	Преднізон або преднізолон ²
10-25 кг	5 мг кожні 6–8 год	2,5 мг кожні 12 год
26-50 кг	10 мг кожні 6–8 год	5 мг кожні 12 год
> 50кг	15 мг кожні 6–8 год	7,5 мг кожні 12 год

¹ Вибір між гідрокортизоном, преднізоном чи преднізолоном здійснюється лікарем та залежно від уподобань пацієнта/родини. Якщо потрібна рідка форма препарату, слід уточнити в місцевій аптеці термін придатності після відкриття та поради пацієнту/родині, як часто слід поновлювати запас препарату.

² Якщо лікувальні дози преднізону/преднізолону при МДДБ перевищують дози, необхідні при стресових ситуаціях, то звичайну лікувальну дозу преднізону/преднізолону можна просто розділити на дві рівні частини та приймати їх кожні 12 годин.

³ Максимальна доза застосовується лише тоді, коли вона дається додатково до звичайної дози стероїду при МДДБ.

Дози стероїдів при сильному стресі

- У періоди сильного фізіологічного стресу потрібне внутрішньом'язове або внутрішньовенне введення гідрокортизону, як зазначено в **Таблиці 4**.
- Стандартна початкова доза при сильному стресі становить 100 мг/м² площі поверхні тіла (максимум 100 мг) (див. **Таблицю 6**). Якщо площа поверхні тіла невідома, можливе визначення дози за віком.
- У разі тривалого фізіологічного стресу або у випадках, коли пацієнт не переносить ентральне введення ГК, може знадобитися постійне внутрішньовенне введення гідрокортизону у дозі 50–100 мг/м²/добу, розподілених на прийоми кожні 4-6 годин.
- Можна розглядати безперервні інфузії гідрокортизону замість періодичного болюсного введення, залежно від практики вашого медичного закладу (див. **Таблицю 7**).
- У випадку критичного стану необхідно вимірювати рівень глюкози в крові та артеріальний тиск. Гіпоглікемію та/або гіпотензію слід коригувати згідно зі стандартними клінічними протоколами.

Таблиця 6. Дози стероїдів при тяжкому стресі відповідно до площі поверхні тіла (ППТ) або віку¹

Дози на основі ППТ	
	Гідрокортизон внутрішньом'язово або внутрішньовенно
Усі пацієнти	100 мг/м ² (максимальна доза 100 мг)
Дози на основі віку	
Вік	Гідрокортизон внутрішньом'язово або внутрішньовенно
< 1 року	25 мг
1-5 років	50 мг
≥ 6 років	100 мг

¹ Вказана початкова доза. При тривалому фізіологічному стресі або у випадках, коли пацієнт не переносить ентеральне введення ГК, може знадобитися безперервне внутрішньовенне введення гідрокортизону у дозах 50–100 мг/м²/добу, розподілені на прийоми кожні 4-6 годин.

Таблиця 7. Швидкість безперервної внутрішньовенної інфузії гідрокортизону, розрахована на основі фактичної маси тіла, як альтернатива введенню інтервальних доз при сильному стресі

Маса тіла	Загальна добова доза	Швидкість інфузії гідрокортизону ¹
≤ 10 кг	24 мг	1 мл/год
10,1 – 20 кг	48 мг	2 мл/год
20,1 – 40 кг	96 мг	4 мл/год
40,1 – 70 кг	144 мг	6 мл/год
> 70 кг	192 мг	8 мл/год

¹ Інфузійний розчин гідрокортизону для внутрішньовенного застосування готується у пропорції 50 мг гідрокортизону на 50 мл розчину натрію хлориду 0,9% (концентрація 1 мг/мл).

Основна концепція № 4: При зменшенні дози або відміні глюкокортикоїдів у пацієнтів, які понад 2 тижні отримували дози, що перевищують фізіологічні рівні, необхідно проводити поступове зниження дози.

- Швидке зниження або раптове припинення прийому ГК може спричинити синдром відміни ГК, наднирникову недостатність або наднирковий криз.
- Поступове зниження дози ГК перед повним припиненням може знизити ризик розвитку надниркової недостатності, хоча повністю його не попереджає.
- Пацієнтам необхідно повторно нагадати про ознаки і симптоми надниркової недостатності, включно з синдромом відміни ГК та наднирковим кризом, перед початком поступового зниження дози ГК.
- Під час процесу поступового зниження дози ГК, стресові дози стероїдів можуть знадобитися у випадках підвищеного фізіологічного стресу та до відновлення функції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі (ГГН), що визначається рівнем ранкового кортизолу або тестом на стимуляцію АКТГ (див. *Таблицю 8, Крок 3*).

Підхід до поступового зниження дози глюкокортикоїдів

Наявних доказів недостатньо для підтримки єдиного, універсального підходу до поступового зниження дози ГК. У медичних закладах чи інших регуляторних органах можуть існувати власні протоколи поступового зниження дози ГК, і при їх наявності слід звертатися саме до них, щоб діяти у відповідності з місцевими вимогами та клінічною практикою.

- За відсутності місцевих рекомендацій, можна використовувати приклад протоколу поступового зниження ГК, наведеного в **Таблиці 8**.
- У цьому прикладі дози ГК спочатку знижують від лікувальної до потрійної підтримувальної дози (тобто дози, що втричі перевищує підтримувальну), як зазначено в **Таблиці 8** та **Таблиці 9**.
- Перехід до потрійної підтримувальної дози забезпечує покриття потреби у стресових дозах стероїдів до моменту залучення ендокринолога (за можливості), який може керувати подальшим процесом поступового зниження доз.
- Як правило, зниження дози до потрійної підтримувальної здійснює невролог, що спеціалізується на нервово-м'язових захворюваннях (за необхідності із залученням ендокринолога), з урахуванням індивідуальних особливостей клінічного випадку.
- Прискорений процес поступового зниження дози може знадобитися для пацієнтів із важко переносимими проявами побічної дії ГК – розладами настрою, підвищеним внутрішньоочним тиском або надмірним збільшенням маси тіла.
- Більш повільний процес поступового зниження дози може знадобитися для пацієнтів, у яких на фоні зменшення доз ГК прогресує м'язова слабкість чи інші симптоми МДДБ або якщо пацієнт загалом не переносить зниження дози.
- Якщо під час процесу поступового зниження дози пацієнт почувається погано, слід повернутися до останньої дози та частоти прийому, за яких він почувався добре, залишатися на цій дозі, доки стан не стабілізується, а потім відновити поступове зниження дози у повільнішому темпі.
- Коли доза ГК знижена до рівня потрійної підтримувальної, за можливості, слід залучити ендокринолога для подальшого ведення пацієнта, зокрема для переходу до підтримувальної дози (див. **Таблиці 9 та 10**) та оцінки відновлення функції ГГН-осі.
- Якщо консультація ендокринолога недоступна, можливий підхід до зниження дози з потрійної підтримувальної до підтримувальної наведено у **Кроці 2 Таблиці 8**.
- Існує значна варіабельність у клінічній практиці щодо оцінки функції ГГН-осі.
- Допустимі підходи включають: визначення ранкового рівня кортизолу в крові, АБО проведення тесту на стимуляцію АКТГ після відміни усіх ГК щонайменше на 24 години (див. **Крок 3 Таблиці 8**). Доказів для обґрунтування переваги якогось з цих підходів наразі недостатньо.
- ***План призначення стресових доз стероїдів має використовуватися, доки не буде підтверджене відновлення функції ГГН-осі.***

Таблиця 8. Приклад підходу до поступового зниження дози глюкокортикоїдів (ГК) та оцінки відновлення функції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової (ГГН) осі*

* Слід проконсультуватися у медичному закладі або з ендокринологом, щоб визначити, чи існують затверджені у вашій медичній установі рекомендації щодо поступового зниження дози ГК.

Крок 1: Зниження дози ГК від лікувальної при МДДБ до потрібної підтримувальної дози¹	
- Як правило, здійснюється під наглядом невролога, що спеціалізується на нервово-м'язових захворюваннях. - Цілі: - Запобігти можливому шкідливому ефекту для м'язової функції при різкій відміні ГК. - Уникнути симптомів відміни глюкокортикоїдів. - У періоди підвищеного фізіологічного стресу потрібно забезпечити прийом стресових доз стероїдів. - Додаткові міркування: - Прискорений процес поступового зниження дози може знадобитися для деяких пацієнтів, залежно від тяжкості початкових симптомів чи токсичності ГК. - Більш повільний процес поступового зниження дози може знадобитися для пацієнтів з синдромом відміни глюкокортикоїдів або прогресуванням м'язової слабкості.	Можливий підхід до поступового зниження дози ГК від лікувальної до потрібної підтримувальної.
	Преднізон / преднізолон Зменшувати дозу на 2,5-5 мг кожні 1-2 тижні до досягнення потрібної підтримувальної дози (див. <i>Таблицю 9</i>).
	Дефлазакорт Зменшувати дозу на 3-6 мг кожні 1-2 тижні до досягнення потрібної підтримувальної дози, розрахованої на основі маси тіла пацієнта (див. <i>Таблицю 9</i>).
	Ваморолон Залежно від вподобань пацієнта/опікуна та медичного працівника: - Почати введення підтримувальних доз гідрокортизону, преднізону або преднізолону (див. <i>Таблиці 10 або 11</i>) на додачу до ваморолону, А ПОТІМ - зменшувати дозу ваморолону на 1 мг/кг/добу кожні 1-2 тижні до повної відміни. АБО - Якщо є необхідність якнайшвидше відмінити ваморолон, потрібно перейти безпосередньо з ваморолону на потрібну підтримувальну дозу класичного ГК, розраховану на основі маси тіла пацієнта (див. <i>Таблицю 9</i>).

Крок 2: Зниження дози ГК від потрібної підтримувальної до підтримувальної¹	
- Як правило, здійснюється під наглядом ендокринолога, якщо він доступний. - Цілі: - Уникнути симптомів синдрому відміни глюкокортикоїдів². - Дати можливість відновленню ендогенної продукції кортизолу. - У періоди підвищеного фізіологічного стресу потрібно забезпечити прийом стресових доз стероїдів³ - Додаткові міркування:	Можливий підхід до зниження дози ГК від потрібної підтримувальної до підтримувальної.
	Преднізон або преднізолон Зменшувати дозу преднізону або преднізолону на 1-5 мг/добу кожні 4-7 днів до досягнення підтримувальної дози (див. <i>Таблицю 10 або 11</i>). Швидкість, розмір і частота поступового зменшення дози залежать від тривалості попереднього прийому ГК: < 2 тижнів: поступове зниження не потрібне

• Прискорений процес поступового зниження дози може знадобитися для деяких пацієнтів, залежно від тяжкості початкових симптомів чи токсичності ГК. • Більш повільний процес поступового зниження дози може знадобитися для пацієнтів з синдромом відміни глюкокортикоїдів або прогресуванням м'язової слабкості.	• 2 тижні-3 місяці: поступове зниження протягом 1-2 тижнів • 3-6 місяців: поступове зниження протягом 2 тижнів • > 6 місяців: поступове зниження протягом 2-4 тижнів
	Дефлазакорт • Перехід на потрібну підтримувальну дозу преднізону, преднізолону або гідрокортизону (див. <i>Таблицю 9</i>). • Преднізон/преднізолон: зменшувати дозу на 1-5 мг/добу кожні 4-7 днів до досягнення підтримувальної дози (див. <i>Таблицю 10 або 11</i>). • Гідрокортизон: зменшувати дозу на 2,5-5 мг/добу кожні 4-7 днів до досягнення підтримувальної дози (див. <i>Таблицю 10 або 11</i>). • Швидкість, розмір і частота поступового зменшення дози залежать від тривалості попереднього прийому ГК: • < 2 тижнів: поступове зниження не потрібне. • 2 тижні-3 місяці: поступове зниження протягом 1-2 тижнів. • 3-6 місяців: поступове зниження протягом 2 тижнів. • > 6 місяців: поступове зниження протягом 2-4 тижнів.
	Ваморолон Як описано у Кроці 1 вище.

Крок 3: Оцінка відновлення функції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової (ГН) осі	
• Як правило, здійснюється під наглядом ендокринолога, якщо він доступний. • Оцінка відновлення функції ГН осі зазвичай проводиться через 1-3 місяці після переходу на підтримувальні дози ГК⁴ за допомогою визначення ранкового рівня кортизолу в крові або шляхом проведення низькодозового чи стандартного тесту на стимуляцію АКТГ⁵. • Тести слід проводити не раніше ніж через 24 години після відміни прийому ГК. • Після проведення тестів необхідно відновити прийом підтримувальних	Рекомендації з інтерпретації ранкового рівня кортизолу (8:00-9:00 ранку) або тесту на стимуляцію АКТГ.
	• Інтерпретація ранкового рівня кортизолу (о 8:00 ранку)⁶. • < 150 нмоль/л (5,0 мкг/дл) або нижня межа для місцевого/лабораторного методу визначення: <i>ГН вісь, ймовірно, залишається пригніченою.</i> ○ Продовжити або відновити підтримувальну ГК-терапію. ○ Продовжити прийом стероїдів за планом стресових доз. ○ Повторне тестування через 1-6 місяців.

доз ГК до моменту отримання й інтерпретації результатів.	• В межах 150-300 нмоль/л (5,0–10,0 мкг/дл) або верхня межа для місцевого/лабораторного методу визначення: <i>ймовірно часткове відновлення ГГН осі.</i> ○ Продовжити або відновити підтримувальні дози ГК, якщо є симптоми. ○ Продовжити прийом стероїдів за планом стресових доз. ○ Повторне тестування через 1-6 місяців або проведення тесту на стимуляцію АКТГ. • ≥ 300 нмоль/л (10,0 мкг/дл) або верхня межа для місцевого/лабораторного методу визначення: <i>ймовірно відновлення ГГН осі.</i> ○ Припинити або не відновлювати підтримувальні дози ГК. ○ У більшості випадків можна безпечно припинити прийом стресових доз стероїдів. Можна розглянути проведення тесту на стимуляцію АКТГ або продовжити прийом стресових доз стероїдів ще 6-12 місяців залежно від клінічної оцінки. Інтерпретація результатів стимуляційного тесту з АКТГ через 30 або 60 хвилин (низька або стандартна доза)⁶ • < 400 нмоль/л (14,5 мкг/дл) або верхня межа для місцевого/лабораторного методу визначення: <i>ГГН вісь, ймовірно, не повністю відновлена.</i> ○ Продовжити або відновити підтримувальну ГК-терапію. ○ Продовжити план прийому стресових доз стероїдів. ○ Повторне тестування через 1-6 місяців. • ≥ 400 нмоль/л (14,5 мкг/дл) або межа, встановлена у місцевому лабораторному центрі: <i>ймовірно, повне відновлення ГГН осі.</i> ○ Можна безпечно припинити підтримувальну ГК-терапію.
---	---

	○ Стресові дози стероїдів більше не потрібні.
--	---

1 Потрійні підтримувальні дози наведені в **Таблиці 9**, підтримувальні дози наведені в **Таблицях 10 і 11**.

2 Симптоми відміни глюкокортикоїдів можуть включати втому, слабкість, анорексію, нудоту, головний біль (див. **Таблицю 2**).

3 Показання для прийому стресових доз наведені в **Таблиці 4**. Стандартні стресові дози становлять 30-50 мг/м²/добу (помірний стрес) та 100 мг/м²/добу (сильний стрес) в еквіваленті до гідрокортизону (див. **Таблиці 5 і 6**).

4 Деякі ендокринологи можуть призначити додаткове зниження дози ГК нижче рівня підтримувальної терапії перед оцінкою відновлення функції ГГН осі.

5 Обговорення стандартного та низькодозового тесту на стимуляцію АКТГ виходить за межі теми цього документа; вибір тесту має здійснюватися згідно з місцевою практикою.

6 Точні значення кортизолу залежать від методу конкретної лабораторії – слід проконсультуватися з місцевим ендокринологом або лікарем-лаборантом.

Скорочення: ГК — глюкокортикоїди; ГГН — гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова вісь.

Таблиця 9. Рекомендовані потрійні підтримувальні дози, розраховані на основі маси тіла пацієнтів, при поступовому зниженні дози глюкокортикоїдів

Маса тіла	Преднізон або преднізолон ¹	Дефлазакорт ¹	Гідрокортизон ²	Ваморолон ³
10-25 кг	5 мг ентерально щоденно	6 мг ентерально щоденно	20 мг ентерально щоденно	Не застосовується
26-50 кг	10 мг ентерально щоденно	12 мг ентерально щоденно	40 мг ентерально щоденно	
51-90 кг	15 мг ентерально щоденно	18 мг ентерально щоденно	60 мг ентерально щоденно	

¹ Ділити на 2 прийоми на добу.

² Ділити на 3-4 прийоми на добу.

³ Див. **Таблицю 8** щодо настанов зі зниження ваморолону.

Таблиця 10. Підтримувальні дози глюкокортикоїдів залежно від площі поверхні тіла

Глюкокортикоїд	Фізіологічна (підтримувальна) доза
Гідрокортизон ¹	8-10 мг/м ² /добу
Преднізолон ²	2-3 мг/м ² /добу
Преднізон ²	2-3 мг/м ² /добу
Дефлазакорт ³	2,6 мг/м ² /добу
Ваморолон	Невідомо

¹ Загальна доза гідрокортизону зазвичай ділиться на 3 прийоми на добу; також допускається поділ на 2 прийоми на добу.

² Загальна доза преднізону/преднізолону зазвичай ділиться на 2 прийоми на добу; також допускається прийом один раз на добу.

³ Дефлазакорт зазвичай не використовується виключно для підтримувальної замісної терапії. Частота прийому для підтримувальної терапії невідома.

Таблиця 11. Підтримувальні дози глюкокортикоїдів залежно від маси тіла

Маса тіла	Гідрокортизон ¹	Преднізон/Преднізолон ²
-----------	----------------------------	------------------------------------

18-25,9 кг (ППТ 0,74-0,92 м²)	Загалом 7,5 мг/добу, поділено як: 2,5 мг – 2,5 мг – 2,5 мг	Загалом 2 мг/добу, поділено як: 1 мг – 1 мг
26-38,9 кг (ППТ 0,95-1,2 м²)	Загалом 10 мг/добу, поділено як: 5 мг – 2,5 мг – 2,5 мг	Загалом 2 мг/добу, поділено як: 1 мг – 1 мг
39-53,9 кг (ППТ 1,3-1,5 м²)	Загалом 12,5 мг/добу, поділено як: 5 мг – 5 мг – 2,5 мг	Загалом 3 мг/добу, поділено як: 2 мг – 1 мг
54-69,9 кг (ППТ 1,6-1,8 м²)	Загалом 15 мг/добу, поділено як: 5 мг – 5 мг – 5 мг	Загалом 4 мг/добу, поділено як: 2 мг – 2 мг
>70 кг (ППТ >1,9 м²)	Загалом 17,5 мг/добу, поділено як: 7,5 мг – 5 мг – 5 мг	Загалом 4 мг/добу, поділено як: 2 мг – 2 мг

¹ Загальна добова доза гідрокортизону зазвичай ділиться на 3 прийоми; поділ на 2 прийоми на добу також є прийнятним.

² Загальна добова доза преднізону/преднізолону зазвичай ділиться на 2 прийоми; можливий також прийом усієї дози одноразово.

Ключова концепція № 5: Пацієнти, які поступово припиняють прийом глюкокортикоїдів (ваморолон, дефлазакорт, преднізон або преднізолон), або перебувають на фізіологічних (підтримувальних) дозах глюкокортикоїдів, повинні продовжувати прийом стресових доз стероїдів у періоди підвищеного фізіологічного стресу до моменту підтвердження відновлення функції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі.

- Пацієнти повинні мати запас гідрокортизону, преднізону або преднізолону для ентерального прийому, а також гідрокортизону для внутрішньом'язового введення та дотримуватися плану прийому стресових доз для помірного та сильного фізіологічного стресу до підтвердження відновлення ГГН осі.
- Відновлення функції ГГН осі може тривати протягом 6–12 місяців або довше.

Ключова концепція № 6: При переході з одного режиму глюкокортикоїдної терапії на інший необхідно вживати заходи для зниження ризику надниркової недостатності та синдрому відміни глюкокортикоїдів.

- За можливості, пацієнтів слід переводити безпосередньо на стандартну рекомендовану дозу ГК для лікування МДДБ (див. *Таблицю 1*). Далі за потреби дозу можна поступово зменшувати.
- Перед переходом на інший режим прийому ГК пацієнтам з МДДБ та їхнім доглядальникам потрібно обов'язково повторно нагадати про ознаки і симптоми надниркової недостатності, включно з синдромом відміни ГК та наднирковим кризом.
- Якщо під час переходу з'являються ознаки синдрому відміни ГК або надниркової недостатності, пацієнт повинен звернутися до свого лікаря для обговорення можливості підвищення дози ГК або додавання стресових доз стероїдів за показаннями.
- Ризик пригнічення функції надниркових залоз при інтервальних режимах прийому ГК для лікування МДДБ (наприклад, «10 днів прийому / 10 днів перерва» або «лише у вихідні дні»), ймовірно, нижчий, ніж при щоденному

прийомі ГК. Однак певний ризик все ж існує, особливо при переході зі щоденного прийому на інтервальний.

- За можливості слід проконсультуватися з ендокринологом (очно або дистанційно) щодо переходу з щоденного на інтервальний режим прийому ГК.
- Ваморолон не слід застосовувати для інтервального режиму прийому ГК.
- Приклади підходів до ведення пацієнтів, які переходять з одного режиму прийому ГК на інший наведені в **Таблиці 12**.

Таблиця 12. Приклади підходів до переведення пацієнтів з одного глюкокортикоїду або режиму прийому глюкокортикоїдів на інший

Знайдіть потрібний сценарій переходу на інший режим ГК-терапії. Запропонована схема описує можливий підхід до переходу з одного ГК або режиму прийому ГК на інший. Рекомендований підхід при переході між різними ГК або режимами їх прийому полягає у призначенні нового ГК у стандартній дозі для лікування МДДБ (як зазначено в інструкції) з подальшим коригуванням дози до бажаного рівня. Якщо під час процесу поступового зниження дози ГК у пацієнта з'являються симптоми надниркової недостатності, синдрому відміни ГК або м'язової слабкості, слід повернутися до останньої дози, за якої пацієнт почувався добре, залишатися на цій дозі, доки стан не стабілізується, а потім відновити поступове зниження дози у повільнішому темпі.

- У випадках, коли пацієнт не може перейти на повну рекомендовану дозу ГК для лікування МДДБ, за можливості слід проконсультуватися з ендокринологом (очно або дистанційно) щодо розробки плану переходу. Додаткові ГК можуть бути тимчасово необхідні під час перехідного етапу.
- За будь-яких обставин необхідно обов'язково повторно нагадати пацієнту/доглядальнику про ознаки і симптоми надниркової недостатності, а також план прийому стресових доз стероїдів.

Сценарій	Рекомендації з ведення пацієнта
Перехід з щоденного преднізону, преднізолону або дефлазакорту на ваморолон у дозі 6 мг/кг/добу (рекомендований підхід)	• Поступове зниження дози не потрібне, можна відразу перейти на ваморолон 6 мг/кг/день. • Важливо, щоб перший день прийому ваморолону слідував безпосередньо за останнім днем прийому преднізону, преднізолону чи дефлазакорту, щоб уникнути пропуску доз.
Перехід з щоденного преднізону, преднізолону або дефлазакорту на ваморолон у дозі < 6 мг/кг/добу (або < максимальної дози)	• На додачу до бажаної дози ваморолону слід призначити гідрокортизон, преднізон або преднізолон у підтримувальній дозі (див. Таблиці 10 або 11). • Рекомендується продовжувати таку комбінацію протягом 4 тижнів після переходу, щоб забезпечити плавну зміну одного препарату на інший, після чого допоміжний ГК відміняють.

	• Якщо розвиваються симптоми відміни ГК, необхідно розпочати прийом стресових доз, які призначаються при помірному стресі (див. Таблицю 5), а потім поступово повернутися до підтримувальної дози.
Перехід з ваморолону на преднізон/преднізолон у дозі 0,75 мг/кг/добу або дефлазакорт у дозі 0,9 мг/кг/добу (рекомендований підхід)	• Поступове зниження дози не потрібне; можна перейти безпосередньо на преднізон/преднізолон 0,75 мг/кг/добу або дефлазакорт 0,9 мг/кг/добу. • Важливо, щоб перший день прийому преднізону, преднізолону або дефлазакорту слідував безпосередньо за останнім днем прийому ваморолону, щоб уникнути пропуску доз.
Перехід з ваморолону на преднізон/преднізолон у дозах < 0,75 мг/кг/добу або дефлазакорт у дозах < 0,9 мг/кг/добу	• Якщо бажана доза преднізону/преднізолону або дефлазакорту перевищує потрібну підтримувальну дозу (див. Таблицю 9), поступове зниження дози не потрібне. Можна перейти безпосередньо на бажану дозу. • Якщо бажана доза преднізону/преднізолону або дефлазакорту менша за потрібну підтримувальну дозу (див. Таблицю 9), спочатку слід перейти на потрібну підтримувальну дозу преднізону/преднізолону або дефлазакорту (див. Таблицю 9), а потім поступово знижувати дозу на 2,5-5 мг кожні 2 тижні, доки не буде досягнуто бажаної дози.
Перехід з щоденного преднізону, преднізолону, дефлазакорту або ваморолону на інтервальний режим преднізону, преднізолону чи дефлазакорту, включно зі схемою «10 днів прийому / 10 днів перерва»	• На «вільні» від інтервального прийому дні призначити підтримувальну дозу преднізону, преднізолону або гідрокортизону (див. Таблиці 10 і 11). Рекомендується продовжувати таку схему протягом 4 тижнів, а потім відмінити. Якщо з'являються симптоми відміни ГК, відновити підтримувальну дозу та розглянути варіант довшого її курсу або повільнішої відміни. • Якщо бажана доза преднізону, преднізолону чи дефлазакорту в дні інтервального прийому препарату перевищує потрібну підтримувальну дозу (див. Таблицю 9) – поступове зниження дози не потрібне, можна відразу перейти на бажану інтервальну дозу преднізону/преднізолону чи дефлазакорту. • Якщо бажана доза преднізону, преднізолону чи дефлазакорту в дні

	інтервального прийому препарату менша за потрібну підтримувальну дозу (див. Таблицю 9) – спочатку перейти на потрібну підтримувальну дозу преднізону, преднізолону чи дефлазакорту (див. Таблицю 9), а потім поступово знижувати дозу на 2,5-6 мг кожні 2 тижні, доки не буде досягнуто бажаної інтервальної дози. • Важливо, щоб перший день інтервального прийому преднізону, преднізолону чи дефлазакорту слідував безпосередньо за останнім днем щоденного прийому, аби уникнути пропуску доз. • Повторно нагадати пацієнту/опікуну про ознаки і симптоми надниркової недостатності та план прийому стресових доз стероїдів. • За можливості проконсультуватися з ендокринологом і розглянути тестування функції ГГН осі через 1-6 місяців (див. Таблицю 8, Крок 3), щоб визначити, чи потрібний подальший постійний прийом стресових доз стероїдів.
Перехід з щоденного преднізону, преднізолону, дефлазакорту або вamorолону на режим прийому преднізону, преднізолону або дефлазакорту «лише у вихідні дні»	• При інтервальному режимі прийому, у дні, коли пацієнт не приймає препарат, призначити підтримувальну дозу преднізону, преднізолону або гідрокортизону (див. Таблиці 10 та 11). Рекомендується продовжувати таку схему протягом 4 тижнів, після чого відмінити. Якщо з'являються симптоми відміни ГК, відновити прийом підтримувальної дози та розглянути варіант довшого її курсу або повільнішої відміни. • Якщо доза преднізону, преднізолону або дефлазакорту при режимі прийому «лише у вихідні дні» перевищує потрібну підтримувальну дозу (див. Таблицю 9), можна відразу розпочати прийом бажаної дози преднізону, преднізолону або дефлазакорту у режимі «лише у вихідні дні». • Якщо доза преднізону, преднізолону або дефлазакорту при режимі прийому «лише у вихідні дні» менша за потрібну підтримувальну дозу (див. Таблицю 9), спочатку перейти на потрібну підтримувальну дозу преднізону, преднізолону або дефлазакорту (див.

	Таблицю 9), а потім поступово знижувати її на 2,5-6 мг кожні 2 тижні, доки не буде досягнуто бажаної дози для прийому у режимі «лише у вихідні дні». • Важливо, щоб перший день лікування у режимі «лише у вихідні дні» слідував безпосередньо за останнім днем щоденного прийому, аби уникнути пропуску доз. • Повторно нагадати пацієнту/опікуну про ознаки і симптоми надниркової недостатності та план прийому стресових доз стероїдів. • За можливості проконсультуватися з ендокринологом і розглянути тестування функції ГГН осі через 1-6 місяців (див. Таблицю 8, Крок 3), щоб визначити, чи потрібний подальший постійний прийом стресових доз стероїдів.
--	--

Подяки:

На честь покійного Філіпа Джеймса "PJ" Ніколоффа, за його вклад в світову спільноту Дюшенна.

Автори:

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

Ключові посилання та додаткові ресурси:

General information on the management of adrenal insufficiency

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

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

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

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

Інформація по глюкокортикоїдним еквівалентам

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

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

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

Інформація по Ваморолону

European Medicines Agency Vamorolone Prescribing Information: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/agamree> Last accessed 21 March 2025

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

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

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

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

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

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

Версія 1.0; Дата 28 квітня 2025, розміщена на www.parentprojectmd.org.

© 2025 Parent Project Muscular Dystrophy. Всі права захищено.

Цей протокол захищено законами з авторського права США і його зміст є власністю PPMD. Відтворення та розповсюдження цього протоколу, повністю або його частин, без письмової згоди PPMD ЗАБОРОНЕНО.