



Контрольная форма запроса на терапевтическое использование (ТИ):

## Недостаточность коры надпочечников

*Запрещенные вещества: глюко- и минералокортикоиды*

Данная контрольная форма предназначена для ознакомления спортсмена и его врача с требованиями к запросу на ТИ, которая позволяет КТИ оценить, удовлетворяются ли соответствующие критерии Международного стандарта по терапевтическому использованию (МСТИ).

Обратите внимание, что одной только заполненной формы запроса на ТИ недостаточно; **ДОЛЖНЫ** быть представлены подтверждающие документы. Заполненный запрос на ТИ и контрольная форма НЕ гарантируют получение разрешения на ТИ. Однако в некоторых случаях корректный запрос может не включать каждый элемент из контрольной формы.

<input type="checkbox"/>	<b>Форма запроса на ТИ</b> должна включать:
<input type="checkbox"/>	Все разделы должны заполняться разборчивым почерком
<input type="checkbox"/>	Вся информация должна быть представлена на русском языке
<input type="checkbox"/>	Подпись лечащего врача
<input type="checkbox"/>	Подпись спортсмена
<input type="checkbox"/>	<b>Медицинское заключение</b> должно включать следующие детали:
<input type="checkbox"/>	История болезни: симптомы, возраст, в котором развилось заболевание, описание первых симптомов (острое состояние/хронические симптомы), течение заболевания, начало лечения
<input type="checkbox"/>	Результаты исследований
<input type="checkbox"/>	Интерпретация эндокринологом симптомов, результатов объективного осмотра и результатов исследований
<input type="checkbox"/>	Диагноз: является ли надпочечниковая недостаточность первичной или вторичной
<input type="checkbox"/>	Назначения глюко- и минералокортикоидов (где применимо), включая дозировку, частоту, способ применения (обе группы запрещены в соревновательный период).
<input type="checkbox"/>	Реакция организма на лечение/результаты лечения
<input type="checkbox"/>	<b>Результаты исследований</b> должны включать копии:
<input type="checkbox"/>	Лабораторные исследования: электролиты, уровень глюкозы в крови натощак, исследование кортизола в сыворотке, АКТГ в плазме, ренин и альдостерон
<input type="checkbox"/>	Заключение краниальной или абдоминальной КТ/МРТ
<input type="checkbox"/>	Провокационные тесты или другие результаты тестов в зависимости от обстоятельств: тест на козинтропин (стимуляция кортикотропином), тест со стимуляцией кортиколиберином, глюкозотолерантный тест, стимуляция метирапоном, антитела
<input type="checkbox"/>	<b>Дополнительная информация</b> , включая:
<input type="checkbox"/>	Там, где применимо, заявление о предыдущем лечении глюкокортикоидами, способах применения, частоте, ранее выданных разрешениях на ТИ.

## Недостаточность коры надпочечников

Запрещенные вещества: глюкокортикоиды и минералокортикоиды

### 1. Введение

Недостаточность коры надпочечников представляет собой сложное состояние, поражающее различные области коры надпочечников с соответствующими нарушениями эндокринных функций. Есть целый ряд причин, по которым заболевание поздно диагностируется, что приводит к высоким цифрам распространенности и летальности от этой нозологии. Нередко клинические проявления выражены очень слабо, поэтому своевременная диагностика и адекватное лечение требуют определенной квалификации в области эндокринологии. Недостаточность коры надпочечников встречается с частотой 110-120 случаев на миллион человек. Точная заболеваемость среди спортсменов не известна, но для отдельных ситуаций есть данные по большей распространенности (см. ниже).

Для целей настоящего Руководства не рассматриваются заболевания и дифференциальная диагностика, которые приводят к состоянию пациента, не позволяющему ему тренироваться и соревноваться (например, полиэндокринные расстройства), вместо этого акцент делается на состояниях, которые, вероятно, могут возникнуть у спортсменов при различных уровнях активности.

### Хроническая недостаточность коры надпочечников

а) Хроническая первичная недостаточность коры надпочечников<sup>1,2</sup>

Данное состояние является результатом дисфункции надпочечников вследствие врожденных или приобретенных причин. При первичной недостаточности коры надпочечников повреждаются три зоны коры надпочечников. Клинические признаки в основном связаны с дефицитом кортизола и альдостерона, с дополнительным избытком андрогенов, возникающим в результате избытка андростендиона (и его последующего метаболизма в тестостерон и эстрадиол) при врожденной гиперплазии надпочечников (ВГКН).

Врожденное заболевание может быть следствием гиперплазии надпочечников или, гораздо реже, гипоплазии. ВГКН — наиболее распространенная форма первичной надпочечниковой недостаточности у детей, возникающая в результате аутосомно-рецессивных мутаций гена, кодирующего фермент, необходимый для синтеза кортизола. Наиболее распространенным нарушением среди ВГКН является дефицит стероида 21-гидроксилазы-(ОН) (1:10000-18000 рождений), который существует в классической форме (проявляющейся в раннем детстве), подразделяющейся на связанную с потерей соли и просто вирилизирующую, и в не классической форме (проявляется только в период с позднего детства до раннего взрослого возраста).<sup>3,4,5,6,7</sup>

Наиболее распространенным типом приобретенной первичной недостаточности коры надпочечников является идиопатическая недостаточность коры надпочечников в основном за счет аутоиммунного разрушения коры надпочечников (болезнь Аддисона)<sup>1,2</sup>. Реже, микобактериальные, бактериальные, вирусные и грибковые инфекции или кровоизлияние могут вызывать недостаточность надпочечников путем разрушения активной железистой ткани. В развивающихся странах, основной причиной недостаточности коры надпочечников является туберкулез.<sup>1</sup>

б) Хроническая вторичная недостаточность коры надпочечников:

Также известна как "центральная" или "частичная" недостаточность коры надпочечников, где корковая зона («zona fasciculata») в надпочечниках цела, но функционально ингибируется снижением секреции АКТГ гипофизом.<sup>8</sup>

Вторичная недостаточность коры надпочечников чаще всего является ятрогенной и вызвана подавлением гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГН) оси за счет использования экзогенных глюкокортикоидов.<sup>8</sup> Эта причина особенно актуальна среди спортсменов из-за частого использования глюкокортикоидов и их непредсказуемого поступления в кровоток.<sup>8</sup> Местное лечение повреждений опорно-двигательного аппарата сильнодействующими глюкокортикоидами, такими как бетаметазон длительного действия, триамцинолон или дексаметазон, обычно ингибирует систему гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, а ежедневное пероральное их применение может подавить ее в течение нескольких дней.

Ятрогенная вторичная надпочечниковая недостаточность, вероятно, со временем исчезнет, если использование глюкокортикоидов может быть прекращено, а продолжительность потребности в заместительной терапии соответствует дозе и продолжительности используемого глюкокортикоида. Как правило, длительное выздоровление происходит только после применения глюкокортикоидов в течение не менее 2–4 недель.

Еще одним важным фактором у спортсменов является то, что недостаточность коры надпочечников может возникнуть спустя несколько месяцев или даже лет после черепно-мозговой травмы из-за повреждения гипофиза. Другие причины центральной недостаточности коры надпочечников включают гипопитуитаризм из-за других гипоталамо-гипофизарных заболеваний, прежде всего опухоли гипофиза, и их лечения.<sup>8</sup>

Кроме того, ряд лекарственных средств (например, азольные противогрибковые препараты, такие как кетоконазол, миконазол, флуконазол, итраконазол) могут ингибировать стероидогенез надпочечников и ускорять надпочечниковую недостаточность (не всегда) у лиц с недиагностированной недостаточностью надпочечников.

Вторичная недостаточность надпочечников приводит к дефициту кортизола, но секреция альдостерона сохраняется. Следовательно, гиперкалиемия не возникает, и заместительная терапия флудрокортизоном не требуется.

### **Острая недостаточность коры надпочечников (адреналовый криз)**

У пациента с недиагностированным ранее заболеванием, острая недостаточность коры надпочечников может быть начальным проявлением<sup>9,10</sup>. Острая недостаточность коры надпочечников обычно является проявлением полной потери функции надпочечников и представляет угрозу для жизни спортсмена. Острая надпочечниковая недостаточность обычно представляет собой проявление полной первичной надпочечниковой недостаточности и может быть опасным для жизни неотложным состоянием<sup>2</sup>. Острый криз или обострение вторичной надпочечниковой недостаточности из-за использования экзогенных глюкокортикоидов редко, но могут проявляться надпочечниковым кризом. Хотя следует предпринять усилия для установления причины адреналового криза, лечение не следует откладывать<sup>8</sup>.

## 2. Диагностика

### а. История болезни

Симптомы надпочечниковой недостаточности в основном неспецифичны и включают утомляемость, слабость, потерю массы тела, тошноту и рвоту, постуральное головокружение, обмороки, нарушение настроения, концентрацию внимания или делирий и, только при первичной надпочечниковой недостаточности, — потемнение кожи.<sup>1</sup> Скорость возникновения и тяжесть симптомов надпочечниковой недостаточности может помочь установить хронологию заболевания.

Надпочечниковый криз можно определить, как острое ухудшение самочувствия в сочетании с абсолютной или относительной гипотензией и симптоматическим улучшением после внутривенного введения гидрокортизона и стандартной инфузионной терапии.

Хроническую надпочечниковую недостаточность и надпочечниковый криз часто не диагностируется, иногда с летальным исходом.<sup>9</sup> Триггеры для постановки диагноза могут включать солевое голодание и потемнение кожи (только первичная надпочечниковая недостаточность) и гиперкалиемию.<sup>1</sup> Ожидается снижение спортивных результатов. Некоторые случаи ошибочно диагностируются как расстройства пищевого поведения, такие как нервная анорексия.

При врожденном заболевании у женщин с классическим дефицитом 21-ОН (первичная недостаточность надпочечников) при рождении могут быть неоднозначные вирилизированные гениталии. В странах, где скрининг новорожденных не проводится, у мальчиков может не диагностироваться до тех пор, пока в возрасте от одной до трех недель у них не разовьется кризис потери соли, отражающий степень дефицита минералокортикоидов. У мужчин без потери солей может наблюдаться преждевременное псевдополовое созревание (оволосение на лобке, ускоренный рост в возрасте 2–4 лет). В редких случаях спортсмен с классическим дефицитом 21-ОН может оставаться бессимптомным (за исключением быстрого роста в детстве с преждевременной остановкой линейного роста и низкого роста во взрослом возрасте) и может вообще не обращаться к врачу или быть диагностированным случайно. во взрослой жизни (например, при обследовании на фертильность или при обнаружении новообразований надпочечников)<sup>5,6</sup>. У детей с неклассической формой ВГКН проявляются признаки гиперандрогении (раннее оволосение и оволосение, ускоренный рост). Женщины продолжают испытывать гиперандрогению с позднего полового созревания и далее, тогда как взрослые мужчины обычно не имеют симптомов.

### **Дифференциальный диагноз между первичной и вторичной надпочечниковой недостаточностью**

Клиническое различие между первичной и вторичной недостаточностью важно, потому что первичная надпочечниковая недостаточность включает дефицит минералокортикоидов. Вторичная надпочечниковая недостаточность обычно связана с дополнительной гипофизарной недостаточностью, за исключением ятрогенной супрессии, вызванной введением глюкокортикоидов.

### б. Диагностические критерии

Диагноз надпочечниковой недостаточности требует обобщенного анамнеза с результатами обследования, подтвержденными соответствующими лабораторными исследованиями.<sup>1,8</sup>

## Осмотр

- Потеря веса: часто встречается при первичной надпочечниковой недостаточности
- Артериальное давление: гипотензия, особенно постуральная гипотензия
- Пигментация: хроническая гиперпигментация (кожа при воздействии солнечного света, кожные складки, слизистые оболочки при первичной надпочечниковой недостаточности)<sup>2</sup>.

## Лабораторные показатели<sup>a</sup>

*Электролиты:* Гипонатриемия с или без гиперкалиемии часто встречается при первичной недостаточности коры надпочечников и иногда при вторичной недостаточности коры надпочечников.

*Глюкоза в крови натощак:* Гипогликемия особенно у детей или у спортсменов во время/после тренировки.

*Кортизол в сыворотке:* Диагноз подтверждается, если уровень кортизола в сыворотке крови, измеренный между 8:00 и 9:30 утра после ночного голодания (базальный кортизол), составляет менее 3 мкг/дл (83 нмоль/л). Значения ниже 14 мкг/дл (400 нмоль/л) в присутствии заметно повышенных концентраций АКТГ и ренина в плазме указывают на первичную надпочечниковую недостаточность и требуют дальнейшего исследования с помощью провокационного теста (косинтропин). Значения выше 14 мкг/дл (400 нмоль/л) обычно исключают надпочечниковую недостаточность. В редких случаях нарушений связывания циркулирующих белков более низкие значения кортизола в сыворотке могут быть нормальными.

Концентрация аденокортикотропного гормона в плазме (АКТГ): при низком уровне кортизола в сыворотке крови уровень АКТГ может быть снижен, быть нормальным (вторичная недостаточность коры надпочечников) или увеличенным (первичная недостаточность коры надпочечников)<sup>1</sup>.

Концентрации ренина и альдостерона в плазме оцениваются одновременно с артериальным давлением (включая постуральное), объемом внеклеточной жидкости (состояние гидратации) и электролитами. Высокий уровень ренина в плазме с низким уровнем альдостерона и истощение объема внеклеточной жидкости характерно для нелеченной первичной недостаточности надпочечников.

## Тестирование<sup>b</sup>

Предоставление полной информации о каждом тесте не входит в задачи данного документа, а критерии предназначены только для общего ознакомления. Эти тесты должны проводиться эндокринологом в имеющей соответствующий опыт лаборатории. Соответствующий выбранный тест, как и результаты теста, должны интерпретироваться в конкретном клиническом контексте.

## Тест на синтетический кортикотропный гормон (так же стимуляция кортикотропином)

Надпочечниковая недостаточность вероятна, если уровень кортизола в сыворотке ниже 14 мкг/дл (400 нмоль/л) через 30–60 минут после введения 250 мкг косинтропина (синтетический АКТГ; доза для детей должна быть изменена). Измерение АКТГ в плазме определяет, является ли надпочечниковая недостаточность первичной или вторичной. Повышенные уровни АКТГ указывают на первичную надпочечниковую недостаточность.

Если реакция кортизола на косинтропин ниже нормы, но концентрация АКТГ не повышена, вероятна вторичная надпочечниковая недостаточность.

<sup>a</sup> Информация включает предельные значения параметров, хотя не все они являются научно доказанными, и являются трудно применимыми в клинической практике, где необходимо учитывать влияние гормонов и физических упражнений. Пороговые значения предоставляют некоторые рекомендации в случае спортсменов.

<sup>b</sup> В этой информации упоминаются предельные значения для тестирования, хотя не все они научно доказаны, и их будет трудно применить в клинических условиях, где может потребоваться учитывать влияние гормонов и физических упражнений. Однако пороговые значения служат некоторым ориентиром для спортсменов.

### **Тест стимуляции кортикотропин-рилизинг гормона (КРГ)**

Этот тест широко не используется, но может быть информативнее, чем тест на косинтропин у лиц с недавней (менее трех месяцев) вторичной надпочечниковой недостаточностью, например, после лечения глюкокортикоидами. Диагностические пороговые значения такие же, как и для теста на косинтропин.

### **Тест на толерантность к инсулину или стимуляция метирапоном<sup>7</sup>**

Эти тесты являются не часто используемыми эталонными для установления целостности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, например, когда необходимо исключить вторичную надпочечниковую недостаточность.

### **Тест на антитела**

Если подтверждена первичная надпочечниковая недостаточность, антиадреналовые антитела, в основном 21-гидроксилазные антитела, могут подтвердить аутоиммунную первичную надпочечниковую недостаточность. Отрицательные результаты должны побудить к поиску другой причины первичной надпочечниковой недостаточности, а также к необходимости проведения КТ надпочечников и тестирования на жирные кислоты с очень длинной цепью у мужчин для исключения адренолейкодистрофии.

### **Визуализирующие исследования**

КТ или МРТ брюшной полости помогает выявить кровоизлияние, кальцификацию или инфильтрацию надпочечников. При вторичной недостаточности коры надпочечников, КТ или МРТ черепа может показать разрушение или массовое поражение гипофиза.

### **в. Другая соответствующая медицинская информация**

Клиническая картина заболевания в течение курса лечения должна быть документирована и передана лечащим врачом, с указанием любого обострения (острый криз) или требуемой адаптации к дозам глюкокортикоидов и минералокортикоидов. Генетический анализ при врожденном заболевании может демонстрировать специфическую молекулярную этиологию.

### **г. Вероятность того, что заболевание было вызвано предыдущим употреблением запрещенного вещества**

Вторичная надпочечниковая недостаточность может возникнуть при использовании глюкокортикоидов практически любым путем, а не только при длительном пероральном применении. Инъекционные глюкокортикоиды, в зависимости от состава, могут привести к длительному системному воздействию. Местные глюкокортикоиды (ингаляционные, интраназальные, офтальмологические, кожные) редко вызывают какое-либо значительное системное воздействие, но могут вызвать при использовании в чрезвычайно высоких дозах. Вызванное глюкокортикоидами подавление ГН оси может продолжаться в течение весьма вариабельного периода времени, в зависимости от дозы и продолжительности системного воздействия экзогенных глюкокортикоидов. Существует значительная межиндивидуальная вариабельность эффективности и подавления ГН оси в ответ на терапию глюкокортикоидами.<sup>8</sup> Недостаточность надпочечников, демонстрируемая низкими базальными уровнями кортизола в сыворотке, была зарегистрирована у элитных велосипедистов с высокой частотой использования глюкокортикоидов.<sup>11</sup>

КТИ должен установить дозировку, частоту, продолжительность и способ применения ГКС в прошлом или в настоящее время, а также наличие любых соответствующих разрешений на ТИ при оценке спортсмена со вторичной надпочечниковой недостаточностью.

### 3. Лечение

Основой лечения первичной надпочечниковой недостаточности является заместительная терапия глюкокортикоидами. Пациентам с дополнительным дефицитом минералокортикоидов может потребоваться флудрокортизона ацетат.<sup>1,8,12</sup>

Профилактика адреналовых кризов необходима, чтобы избежать фатальных последствий, особенно у тех, кто участвует в соревнованиях. Все спортсмены с надпочечниковой недостаточностью должны быть подробно проинформированы о шагах, необходимых для предотвращения кризов. К ним относятся использование глюкокортикоидов при высоких уровнях физиологического стресса, травм или заболеваний, особенно связанных с лихорадкой. У спортсменов с первичной и вторичной надпочечниковой недостаточностью, которым требуется пожизненное лечение, эти ситуации, требующие увеличения дозы, должны быть четко оговорены в условиях разрешения на ТИ.

Экстренные ситуации с достаточным клиническим подозрением на надпочечниковый криз требуют лечения до окончательного лабораторного подтверждения или консультации эндокринолога, но в идеале после лабораторных исследований. Это необходимо учитывать в любом случае в ретроактивном запросе на ТИ для неотложной помощи. В случае надпочечникового криза основная проблема, провоцирующая криз, также требует лечения.

Спортсменам со вторичной надпочечниковой недостаточностью из-за отказа от предшествующей терапии глюкокортикоидами может потребоваться постепенное снижение дозы глюкокортикоидов в течение недель или месяцев, а в редких случаях и лет, до исчезновения симптомов.

#### А. Наименование запрещенных субстанций

Лечение первичной надпочечниковой недостаточности включает пероральную замену кортизола и альдостерона стероидами. Как правило, ацетат кортизона, преднизолон, преднизон или, реже, дексаметазона для замены кортизола (гидрокортизона) вводят в дозе и схеме, совместимых с фармакокинетикой стероидов. Альдостерон заменяют пероральным ежедневным приемом флудрокортизона.

## Глюкокортикоиды <sup>1,6,8</sup>

Пероральное использование и любые инъекционные способы введения глюкокортикоидов запрещены только в соревновательный период. Тем не менее, уровни глюкокортикоидов в образце мочи, взятом во время соревнований, могут быть выше установленных лабораторными отчетами уровней глюкокортикоидов, даже если введение имело место вне соревнований. В соответствии с Кодексом положительный результат теста на допинг, известный как неблагоприятный аналитический результат (AAF), может привести к тому, что спортсмен подлежит наказанию в соответствии с концепцией строгой ответственности. Однако, если спортсмен и лечащий врач представят надлежащее клиническое обоснование для системного (например, перорального, инъекционного) применения глюкокортикоидов, может быть удовлетворен ретроактивный запрос на ТИ. См. МСТИ, где спортсмен может подать запрос на ТИ задним числом, если результат его теста на вещество, которое было использовано вне соревнований, но запрещено только на соревнованиях, дал положительный результат.

Спортсменам с органическими причинами перманентной первичной и вторичной надпочечниковой недостаточности требуется ежедневное лечение глюкокортикоидами и, как правило, для участия в соревнованиях требуется разрешение на ТИ. Спортсменам, у которых надпочечниковая недостаточность проявляется острым кризом, необходимо подать ретроактивный запрос на ТИ в соответствии с МСТИ.

- Гидрокортизон: препарат выбора для внутривенного введения при неотложной помощи; эффективен при контроле продукции андрогенов (в дозах, превышающих физиологические); легко дозировать, имеется некоторая минералокортикоидная активность.
- Ацетат кортизона является альтернативным глюкокортикоидом, используемым для ежедневной заместительной терапии перорально во всех случаях, кроме неотложных.
- Преднизон: пролекарство, которое метаболизируется до активного преднизолона; конверсия вариабельна и может нарушаться при заболеваниях печени.
- Преднизолон, метилпреднизолон (парентерально).
- Дексаметазон: альтернатива гидрокортизону, чтобы не мешать тестированию, но отсутствие у него минералокортикоидной активности и сильный эффект делают его менее подходящим для использования в качестве монотерапии для постоянной пероральной заместительной терапии при первичной надпочечниковой недостаточности. Точное определение дозы затруднено.

## Минералокортикоиды <sup>1,4,6,12</sup>

Флудрокортизона ацетат необходим при первичной, но не при вторичной недостаточности надпочечников.

## ДГЭА<sup>13</sup>

При всех формах надпочечниковой недостаточности нарушается продукция дегидроэпиандростерона (ДГЭА) и его биологически неактивного сульфатного метаболита (ДГЭАС). Однако снижение уровня ДГЭА в сыворотке часто трудно интерпретировать, поскольку длительное лечение экзогенными глюкокортикоидами подавляет остаточную секрецию ДГЭА надпочечниками. Имеются некоторые противоречивые и неубедительные данные из небольших исследований о том, что женщины с первичной недостаточностью



надпочечников и гипофизарной недостаточностью могут страдать из-за снижения качества жизни, в первую очередь сексуальной дисфункции, которые можно облегчить с помощью лечения ДГЭА, но мета-анализ показал лишь минимальные, вероятно, неважные клинические преимущества введения ДГЭА.<sup>14</sup> Следовательно, лечение ДГЭА не рекомендуется.<sup>15</sup> Кроме того, следует учитывать, что лечение ДГЭА, как правило, недоступно по рецепту и что его долгосрочная безопасность не установлена.

## Андрогены

Тестостерон не играет никакой роли в лечении женщин-спортсменов с любой из форм надпочечниковой недостаточности.<sup>12</sup> Концентрация андростендиона и тестостерона в сыворотке может быть повышена из-за дефицита 21-гидроксилазы.

## Б. Путь введения

Глюкокортикоиды

- Внутривенно в экстренной ситуации или при госпитализации и операциях;
- Перорально для продолжающегося лечения глюкокортикоидами после стабилизации состояния пациента и для постоянной заместительной терапии;
- Внутримышечно, например, при неотложной помощи перед госпитализацией по поводу адреналового криза или перед хирургическим вмешательством.

## Минералокортикоиды:

Флудрокортизона ацетат: перорально

## В. Дозировка и частота использования

Ежедневное пероральное введение глюкокортикоидов должно быть распределено во времени: первая и самая большая доза вводится утром, а последующие меньшие дозы во второй половине дня, чтобы приблизиться к суточной физиологической секреции. Может быть прекращено, как правило, путем перехода на пероральное поддерживающее лечение после исчезновения симптомов, в зависимости от причины криза. Поддерживающая заместительная терапия глюкокортикоидами и минералокортикоидами (только при первичной надпочечниковой недостаточности) проводится пероральными препаратами. Спортсмена следует лечить минимально возможной дозой глюкокортикоидов, чтобы избежать симптомов надпочечниковой недостаточности, побочных эффектов чрезмерного использования глюкокортикоидов.

Непосредственно перед большим хирургическим вмешательством пациентам требуются стрессовые дозы глюкокортикоидов (25–100 мг гидрокортизона внутривенно), а дополнительные дозы следует вводить на протяжении всей процедуры и после операции (до 200 мг/24 ч внутривенно до тех пор, пока пациент не сможет принять двойную дозу). Рекомендуются дозы, соответствующие объему хирургического вмешательства.

## 4. Другие незапрещенные альтернативные варианты лечения

В случае подтвержденной первичной надпочечниковой недостаточности в настоящее время не существует незапрещенной альтернативы лечения.

## 5. Последствия для здоровья, если в лечении будет отказано.

Недостаточность коры надпочечников, особенно острый криз, является опасным для жизни и может привести к смерти, если лечение затягивается или недостаточно адекватное. Смерть может наступить из-за гипотензии, сердечной аритмии или нарушения функций головного мозга. Это следует учитывать при подаче запросов на ретроактивное ТИ после экстренного лечения без предварительного точного подтверждения диагноза.

Другие последствия хронической недостаточности коры надпочечников включают хроническое плохое состояние здоровья с неудовлетворительным уровнем результатов в отношении физической активности и спортивных соревнований.

## 6. Мониторинг лечения

Абсолютно необходимо, чтобы специалист-эндокринолог участвовал в лечении любого спортсмена с доказанной надпочечниковой недостаточностью любой этиологии. Из-за тонкого баланса между введением минимально возможной дозы для достижения достаточного замещения, с одной стороны, и передозировкой, с другой, в случае стабильного заболевания следует проводить наблюдение специалиста не реже одного раза в год. При нестабильности контроля или в острых случаях мониторинг должен быть более частым с более частыми, даже ежемесячными оценками. Это может относиться к спортсменам с вторичной надпочечниковой недостаточностью из-за предшествующего применения глюкокортикоидов.

## 7. Срок действия разрешения на ТИ и рекомендуемый процесс оценки

При первичной надпочечниковой недостаточности лечение проводится в течение всей жизни с регулярным клиническим и лабораторным обследованием.<sup>16,17</sup> Тщательный баланс терапии глюкокортикоидами имеет жизненно важное значение и требует постоянного наблюдения. При вторичной надпочечниковой недостаточности с гипопитуитаризмом вследствие структурного стойкого посттравматического гипоталамо-гипофизарного повреждения или гипоталамо-гипофизарного заболевания, включая опухоли гипофиза, лечение также пожизненное.

Таким образом, рекомендуемый срок действия разрешения на ТИ для спортсмена, страдающего первичной недостаточностью надпочечников или в случае заболевания гипофиза или хирургического вмешательства, составляет 10 лет, что является максимальным сроком действия в соответствии с правилами защиты данных и конфиденциальности ВАДА. Под наблюдением специалиста-эндокринолога следует проводить ежегодные оценки клинического состояния, анализа крови, креатинина, электролитов, глюкозы крови натощак, альдостерона сыворотки, АКТГ, концентрации кортизола, концентрации ренина плазмы и других параметров в зависимости от причины первичной надпочечниковой недостаточности.

Спортсменов необходимо научить повышать дозировку кортизола в некоторых ситуациях (например, операций, инфекций, а также крупных соревнований на выносливость). Обычные упражнения, включая регулярные тренировки, не требуют высоких доз глюкокортикоидов.<sup>5,18</sup>

В случаях ожидаемого стресса, такого как инфекция, травма или хирургическое вмешательство, любые изменения дозировки глюкокортикоидов, рекомендованные лечащим эндокринологом, должны покрываться первоначальным разрешением на ТИ без

необходимости подачи нового запроса. Спортсмену следует рекомендовать сообщать о таком прерывистом увеличении дозы в форме допинг-контроля во время тестирования в случае допинг-контроля в последующие месяцы.

Вторичная надпочечниковая недостаточность, вызванная терапией глюкокортикоидами, может длиться от нескольких недель до месяцев и даже лет, в зависимости от дозы и продолжительности первоначального воздействия.<sup>7</sup> Для восстановления функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у таких пациентов требуется регулярный мониторинг уровня кортизола в сыворотке с течением времени. Результаты должен интерпретировать опытный эндокринолог, который оценит необходимость дальнейшего лечения.

При лечении надпочечниковой недостаточности в связи с отменой глюкокортикоидов после внесоревновательного лечения или курса лечения в соревновательный период, для которого ранее было выдано разрешение на ТИ, дальнейшие разрешения на ТИ могут быть предоставлены на 4–12 недель, в зависимости от результатов рассмотрения значений базовых или стимулированных концентраций кортизола. Эти новые разрешения на ТИ будут выдаваться только после клинической и биологической проверки необходимости в дальнейшем из-за сохраняющейся надпочечниковой недостаточности.

## **8. Предостерегающие замечания**

- Надпочечниковая недостаточность потенциально опасна для жизни. Поэтому любое промедление с лечением острого обострения неоправданно. В случаях клинического подозрения на надпочечниковую недостаточность по любой причине начало лечения глюкокортикоидами всегда должно иметь приоритет перед дальнейшими исследованиями. Ни в коем случае нельзя подвергать опасности здоровье спортсменов, ожидая предполагаемого разрешения на ТИ.
- Если женщины-спортсменки с установленной первичной надпочечниковой недостаточностью желают подать запрос на дополнительное использование ДГЭА, мнение независимого эксперта-эндокринолога должно помочь и, в конечном счете, поддержать запрос на ТИ. Без участия такого специалиста запрос будет считаться неполной любым КТИ.

## Список литературы

1. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, Husebye ES, Merke DP, Murad MH, Stratakis CA, Torpy DJ. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Feb; 101(2): 364-89.
2. Husebye ES, Pearce SH, Krone NP, Kämpe O. Adrenal insufficiency. *Lancet.* 2021; 397(10274): P613-629.
3. Bachelot A, Grouthier V, Courtillot C, Dulon J, Touraine P. Management of Endocrine Disease: Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: update on the management of adult patients and prenatal treatment. *Eur J Endocrinol.* 2017 Apr; 176(4): R167-R181.
4. Auchus RJ, Arlt W. Approach to the patient: the adult with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jul; 98(7): 2645-55.
5. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, Meyer-Bahlburg HF, Miller WL, Montori VM, Oberfield SE, Ritzen M, White PC; Endocrine Society. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Sep; 95(9):4133-60. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Nov; 95(11): 5137.
6. New M, Yau M, Lekarev O, Lin-Su K, Parsa A, Pina C, Yuen T, Khattab A. Congenital Adrenal Hyperplasia. 2017 Mar 15. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, Koch C, Korbonits M, McLachlan R, New M, Purnell J, Rebar R, Singer F, Vinik A, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDTText.com, Inc.; 2000. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278953/>.
7. Carmina E, Dewailly D, Escobar-Morreale HF, Kelestimur F, Moran C, Oberfield S, Witchel SF, Azziz R. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: an update with a special focus on adolescent and adult women. *Hum Reprod Update.* 2017 Sep 1; 23(5): 580-99.
8. Crowley RK, Argese N, Tomlinson JW, Stewart PM. Central hypoadrenalism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Nov; 99 (11): 4027-36.
9. Rushworth RL, Torpy DJ, Falhammar H. Adrenal Crisis. *N Engl J Med.* 2019 Aug 29; 381(9): 85261.
10. Hahner S, Ross RJ, Arlt W, Bancos I, Burger-Stritt S, Torpy DJ, Husebye ES, Quinkler M. Adrenal insufficiency. *Nat Rev Dis Primers.* 2021 Mar 11; 7(1): 19.
11. Guinot M, Duclos M, Idres N, Souberbielle JC, Megret A, Lebouc Y. Value of basal serum cortisol to detect corticosteroid-induced adrenal insufficiency in elite cyclists. *Eur J Appl Physiol.* 2007; 99: 205-16.
12. Esposito D, Pasquali D, Johannsson G. Primary Adrenal Insufficiency: Managing Mineralocorticoid Replacement Therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Feb 1; 103(2): 376-387.
13. Quinkler M, Oelkers W, Remde H, Allolio B. Mineralocorticoid substitution and monitoring in primary adrenal insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015 Jan; 29 (1): 17-24.
14. Handelsman DJ, Matsumoto AM, Gerrard DF. Doping Status of DHEA Treatment for Female Athletes with Adrenal Insufficiency. *Clin J Sports Med.* 2017; 27(1): 78-85.
15. Alkatib AA, Cosma M, Elamin MB, Erickson D, Swiglo BA, Erwin PJ, Montori VM. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of DHEA treatment effects on quality of life in women with adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 3676-81.
16. Wierman ME, Arlt W, Basson R, Davis SR, Miller KK, Murad MH, Rosner W, Santoro N. Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Oct; 99(10): 3489-510.
17. Ho W, Druce M. Quality of life in patients with adrenal disease: A systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018 Aug; 89(2): 119-28.
18. Johannsson G, Falorni A, Skrtic S, Lennernäs H, Quinkler M, Monson JP, Stewart PM. Adrenal insufficiency: review of clinical outcomes with current glucocorticoid replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015 Jan; 82 (1): 2-11.
19. Weise M, Drinkard B, Mehlinger SL, Holzer SM, Eisenhofer G, Charmandari E, Chrousos GP, Merke DP. Stress dose of hydrocortisone is not beneficial in patients with classic congenital adrenal hyperplasia undergoing short-term, high-intensity exercise. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Aug; 89 (8): 3679-84