

Е. А. Меренкова РЕЗУЛЬТАТЫ МОНОТЕРАПИИ АЗАТИОПРИНОМ БОЛЬНЫХ САРКОИДОЗОМ ЛЕГКИХ С ПРОТИВОПОКАЗАНИЯМИ К НАЗНАЧЕНИЮ ИЛИ СЕРЬЕЗНЫМИ ПОБОЧНЫМИ ДЕЙСТВИЯМИ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»

РЕЗУЛЬТАТИ МОНОТЕРАПІЇ АЗАТИОПРИНОМ ХВОРИХ НА САРКОІДОЗ ЛЕГЕНЬ З ПРОТИПОКАЗАННЯМИ ДО ПРИЗНАЧЕННЯ АБО СЕРЬОЗНИМИ ПОБІЧНИМИ ДІЯМИ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДІВ

Е. А. Меренкова

Резюме

Хворим на саркоїдоз з наявністю протипоказань до лікування глюкокортикостероїдами (ГКС), з серйозними побічними діями ГКС, які вимагають відміни препарату, і резистентністю до ГКС-терапії показано лікування імуносупресантами.

Мета роботи — вивчити ефективність монотерапії азатиоприном хворих на саркоїдоз легень з протипоказаннями до призначення або серйозними побічними діями глюкокортикостероїдів.

Матеріал і методи. Обстежено 10 хворих на саркоїдоз органів дихання II стадії — 9 жінок і 1 чоловік у віці від 27 до 60 років. У 4 пацієнтів були протипоказання до ГКС, у 6 хворих — серйозні побічні дії ГКС, що зажадали відміни препарату. Азатиоприн був призначений по 50 мг / добу з подальшим збільшенням дози на 25 мг / добу кожні 2 тижні до досягнення максимальної — 150 мг / добу. Оцінку ефективності проводили з використанням комп'ютерної томографії високої роздільної здатності (КТВРЗ), бодіплетизмографії, спірометрії і визначення дифузійної здатності легень.

Результати. У двох пацієнтів в процесі лікування азатиоприном в дозі 75 мг / сут розвинулися серйозні побічні ефекти, котрі зажадали скасування препарату: в одному випадку — лейкоцитопенія і тромбоцитопенія, у другому випадку — збільшення вмісту АЛТ та лейкоцитопенія. У двох випадках через 3 міс терапії азатиоприном спостерігалася регресія саркоїдозу зі зменшенням щільності вузликової дисемінації в легенях. У 6 пацієнтів на тлі лікування азатиоприном розвинулося виражене прогресування саркоїдозу — значне збільшення щільності вузликової дисемінації в легенях за даними КТВРЗ.

Висновок. Результати не дозволяють рекомендувати застосування азатиоприну в якості монотерапії хворих на саркоїдоз легень з протипоказаннями до призначення або серйозними побічними діями глюкокортикостероїдів.

Ключові слова: саркоїдоз органів дихання, протипоказання до глюкокортикостероїдів, азатиоприн.

Укр. пульмонол. журнал. 2017, № 2, С. 15–18.

Меренкова Евгения Александровна
ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии
им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»
Клинико-функциональное отделение
Кандидат мед. наук
Старший научный сотрудник
10, ул. Н. Амосова, Киев, 03680
Тел/факс: 38 044 270-90-44, merenkova1@gmail.com

OUTCOMES OF AZATHIOPRINE MONOTHERAPY IN PULMONARY SARCOIDOSIS PATIENTS WITH CONTRAINDICATIONS FOR USE OR SERIOUS ADVERSE REACTIONS TO GLUCOCORTICOSTEROIDS

E. A. Merenkova

Abstract

Immunosuppressive therapy is indicated in pulmonary sarcoidosis patients with contraindications for use or serious adverse reactions, or resistance to glucocorticosteroids (GCS).

Aim of the study was to assess the effectiveness of azathioprine monotherapy in patients with pulmonary sarcoidosis with either contraindications for use or serious adverse reactions to GCS.

Materials and methods. We examined 10 patients with stage II pulmonary sarcoidosis (9 women and 1 man, aged 27–60 years). GCS were contraindicated in 4 of them. Serious adverse reactions, requiring discontinuation of GCS, were registered in 6 patients. Azathioprine was administered in daily dose of 50 mg with subsequent increase of the dose by 25 mg daily every 2 weeks up to 150 mg daily. Efficacy was evaluated using high-resolution computed tomography (HRCT), bodyplethysmography, spirometry and lung diffusion tests data.

Results. Serious adverse reactions, associated with the use of azathioprine which led to its discontinuation, were observed in 2 patients. One case — leukopenia and thrombocytopenia, another case — elevation of ALT with leukopenia. Sarcoidosis regression and decrease of small noduli dissemination density in 3 months of therapy were observed in 2 cases. A significant progression of sarcoidosis on the background of azathioprine treatment occurred in 6 patients, which was confirmed by an increase of nodular dissemination density on lung CT scans.

Conclusion. These results give no reasons to recommend azathioprine in monotherapy in pulmonary sarcoidosis patients with contraindications/serious adverse reactions to GCS.

Key words: pulmonary sarcoidosis, contraindications for use of glucocorticosteroids, azathioprine.

Ukr. Pulmonol. J. 2017; 2: C. 15–18.

levgeniia A. Merenkova
National institute of phthisiology and pulmonology named after
F. G. Yanovskyi NAMS of Ukraine
Clinical-functional department
PhD, senior research assistant
10, M. Amosova str., 03680, Kyiv, Ukraine
Tel./fax: 38 044 270-90-44, merenkova1@gmail.com

Ефективність глюкокортикостероїдів (ГКС) в ліченні больних саркоїдозом з поразенням паренхіми легких доведена в декількох рандомізованих дослідженнях [1, 2], результати яких свідчували о позитивній динаміці клінічних і рентгенологічних симптомів саркоїдоза, улущенні показателів легочної вентиляції і дифузії. Вмсте с тем у пацієнтів трех категорій проведення ГКС-терапії являється неможливим. К первй из них относятся больные с наличием противопоказаний к лечению ГКС, ко второй — пациенты с серьезными побочными действия-

ми ГКС, требующими отмены препарата, к третьей — больные с резистентностью к ГКС-терапии [3]. В этих случаях назначаются препараты второй линии, основное место среди которых занимают иммуносупрессанты — метотрексат, азатиоприн и лефлуномид [3, 4, 5].

С целью изучения частоты противопоказаний к назначению глюкокортикостероидов, серьезных побочных действий и случаев резистентности к ГКС-терапии у больных впервые выявленным саркоїдозом с поразенням паренхіми легких в рамках программы исследований, выполняемой в НИФП НАМН Украины, нами было обследовано 185 пациентов. В результате установлено, что в среднем у каждого восьмого больного впервые

выявленным саркоидозом II–III стадии (12,4 %) требуется назначение иммуносупрессивной терапии в связи с наличием противопоказаний к применению ГКС. В ходе ГКС-терапии потребность в лечении иммуносупрессантами возрастает в связи с серьезными побочными действиями препарата, а также по причине резистентности к ГКС-терапии в среднем до 32,4 %. То есть каждому третьему пациенту на разных этапах лечения необходимо назначение иммуносупрессантов [6].

Работы по изучению иммуносупрессантов в лечении больных саркоидозом органов дыхания немногочисленны, проведено только одно рандомизированное исследование эффективности метотрексата в небольшой группе больных (24 чел.) [7]. Экспертами Всемирной ассоциации саркоидоза и других гранулематозных поражений (WASOG) проведен анализ сведений литературы об эффективности метотрексата в ограниченных сериях наблюдений и разработаны общие рекомендации по его применению [8].

Нами было проведено изучение эффективности метотрексата в виде монотерапии у 33 больных саркоидозом с поражением паренхимы легких. Установлено, что применение метотрексата в лечении больных, имеющих противопоказания к проведению ГКС-терапии, позволяет достичь к концу 6-го месяца лечебного периода клинического излечения или регрессии процесса в среднем у 84 % больных. У пациентов с саркоидозом, резистентным к ГКС, монотерапия метотрексатом в большинстве случаев (71 %) является неэффективной, что обуславливает необходимость изучения возможностей комбинированного применения метотрексата и других препаратов первой линии [9].

Работы по изучению эффективности азатиоприна проводились в группах больных с ограниченным числом пациентов, при этом препарат применялся в комбинации с ГКС, что не позволило установить его истинную эффективность [10, 11, 12].

Цель данной работы — изучить эффективность монотерапии азатиоприном больных саркоидозом легких с противопоказаниями к назначению или серьезными побочными действиями глюкокортикостероидов.

Материал и методы исследования

Обследованы 10 больных саркоидозом органов дыхания II стадии — 9 женщин и 1 мужчина в возрасте от 27 до 60 лет. У 4 пациентов причиной назначения иммуносупрессивной терапии были противопоказания к ГКС (сахарный диабет — 2, гипертоническая болезнь и ожирение — 1, психическое заболевание — 1), у 6 больных — серьезные побочные действия ГКС, потребовавшие отмены препарата (стероидный диабет — 2, остеопороз — 3, депрессия и бессонница — 1). Диагноз саркоидоза верифицирован методом компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) с использованием мультислайсового КТ-сканера Aquilion TSX-101A (Toshiba). Проведена также оценка функции внешнего дыхания на спирометрической системе MasterScreen (Viasys Healthcare GmbH). Анализировали следующие показатели — общую емкость легких (TLC, % к должн.), остаточный объем легких (RV, % к должн.), жизненную емкость

легких (VC, % к должн.), форсированную VC (FVC, % к должн.), объем форсированного выдоха за первую секунду (FEV₁, % к должн.), индекс Генслера (FEV₁/FVC, %), диффузионную способность легких (DLCO, % к должн.).

Всем пациентам был назначен азатиоприн по 50 мг/сут с последующим увеличением дозы на 25 мг/сут каждые 2 недели до достижения максимальной — 150 мг/сут. Перед началом терапии и ежемесячно в процессе терапии проводили общий анализ крови с определением количества тромбоцитов, определяли концентрацию АСТ, АЛТ, общий и прямой билирубин, креатинин.

Результаты лечения оценивали через 3 месяца с учетом клинических, функциональных данных и результатов КТВР.

Результаты и их обсуждение

У двух пациентов в процессе лечения азатиоприном в дозе 75 мг/сут развились серьезные побочные эффекты, потребовавшие отмены препарата: в одном случае — лейкоцитопения ($3,5 \times 10^9/\text{л}$) и тромбоцитопения ($90 \times 10^9/\text{л}$), во втором случае — увеличение содержания АЛТ (147 Ед/л), более чем в 3 раза превышающее норму, и лейкоцитопения ($3,0 \times 10^9/\text{л}$). После нормализации гемограммы и содержания АЛТ в крови больным была назначена терапия метотрексатом.

В двух случаях через 3 мес терапии азатиоприном наблюдалась регрессия саркоидоза с уменьшением плотности узелковой диссеминации в легких по результатам КТВР. Больным было рекомендовано продолжать лечение с ежемесячным контролем гемограммы, содержания трансаминаз и билирубина в крови.

У 6 пациентов на фоне лечения азатиоприном развилось выраженное прогрессирование саркоидоза — значительное увеличение плотности узелковой диссеминации в легких по данным КТВР. В 3 случаях прогрессирование процесса имело клинические проявления — у 2 пациентов при первоначальном отсутствии респираторных симптомов появилась одышка во время выполнения привычной физической нагрузки, у 3 — усиление общей слабости.

Показатели функции внешнего дыхания представлены в таблице.

Из таблицы видно, что на первом визите только у больной К. Е. П. отмечались резко выраженные нарушения вентиляционной функции легких преимущественно обструктивного типа, у остальных пациентов показатели бодиплетизмографии и спирометрии соответствовали норме. Вместе с тем диффузионная способность легких (DLCO) была снижена у 5 больных.

Через 3 мес лечения азатиоприном у 3 пациентов с прогрессированием заболевания (П. И. В., С. А. Г. и Н. Л. И.) наблюдалось снижение показателя DLCO.

Таким образом, монотерапия азатиоприном была успешной только у 2 из 10 пациентов, в 2 случаях она была отменена из-за серьезных побочных действий препарата, в 6 случаях — вследствие прогрессирования заболевания. В связи с этим дальнейшее включение больных в исследование по изучению эффективности препарата было прекращено.

Показатели функции внешнего дыхания в процессе лечения азатиоприном

№	Паци- ент	Результат лечения	TLC		RV		VC		FVC		FEV ₁		FEV ₁ /FVC		DLCO	
			(% к должн.)		(% к должн.)		(% к должн.)		(% к должн.)		(% к должн.)		(% к должн.)		(% к должн.)	
			V1	V2	V1	V2	V1	V2	V1	V2	V1	V2	V1	V2	V1	V2
1	П. И. В.	Прогрессирование	114,4	114,3	114,7	121,6	114,1	110,8	111,7	111,7	105,1	102,5	81,6	79,4	85,6	80,6
2	К. Е. П.	Прогрессирование	124,3	119,2	246,3	212,0	60,4	57,9	47,8	59,2	27,4	34,3	48,3	49,1	28,6	30,6
3	Р. Н. А.	Регрессия	119,3	109,4	132,4	95,4	114,4	118,5	108,7	115,9	98,7	103,9	78,2	77,0	65,9	71,7
4	С. А. Г.	Прогрессирование	112,0	122,5	84,2	143,3	120,8	116,5	121,4	122,1	121,3	122,6	83,6	84,2	89,0	71,3
5	Г. О. А.	Отмена препарата	114,1	—	110,8	—	80,4	—	79,5	—	67,1	—	71,7	—	76,2	—
6	К. С. В.	Регрессия	113,0	109,3	111,4	103,5	119,2	117,8	115,8	117,7	108,1	111,2	79,6	80,3	65,2	66,5
7	Н. Л. И.	Прогрессирование	108,7	104,3	106,4	108,4	98,0	100,0	101,0	93,8	93,0	87,1	92,0	80,1	78,8	74,5
8	О. Л. А.	Прогрессирование	91,2	93,7	74,4	90,1	102,8	98,2	98,3	87,3	99,3	94,3	86,6	92,6	61,0	61,1
9	В. И. П.	Отмена препарата	100,4	—	110,5	—	97,2	—	100	—	83,2	—	71,54	—	78,3	—
10	П. С. А.	Прогрессирование	111,8	112,6	122,5	134,6	111,4	105,1	114,2	97,4	99,9	90,6	74,3	78,9	66,2	68,5

Примечание: V1 – визит до начала лечения, V2 – визит через 3 мес терапии.

Ниже приведено описание случая прогрессирования саркоидоза органов дыхания на фоне лечения азатиоприном.

Клинический случай

Пациентка Н., 1973 года рождения.

В августе 2015 года при профилактическом обследовании были выявлены изменения на рентгенограмме органов грудной полости. Для установления диагноза была госпитализирована в НИФП НАМНУ. На основании данных КТВР, фибробронхоскопии с трансбронхиальной биопсией легкого и последующим гистологическим исследованием биоптата больной был установлен клинический диагноз: саркоидоз органов дыхания, II стадия, впервые выявленный, саркоидоз периферических лимфатических узлов, печени, селезенки.

Назначен метилпреднизолон в дозе 24 мг/сут в течение одного месяца с последующим снижением дозы на 2 мг/сут каждые 10 дней.

На последующих визитах наблюдалась медленная регрессия процесса, однако при снижении дозы до 10 мг/сут появились КТ-признаки прогрессирования, в связи с чем доза метилпреднизолон была повышена до 16 мг/сут.

В январе 2017 года стала беспокоить жажда, появилась полиурия. Обследовалась у эндокринолога, установлен диагноз: вторичный сахарный диабет II типа на фоне глюкокортикостероидной терапии.

Принято решение снижать дозу метилпреднизолон до полной отмены и назначить азатиоприн по 50 мг/сут с последующим увеличением доза на 25 мг/сут каждые 2 недели до достижения максимальной — 150 мг/сут. Перед началом терапии и ежемесячно в процессе терапии проводить мониторинг количества лейкоцитов и тромбоцитов в крови, концентрации АСТ, АЛТ, билирубина и креатинина.

На момент назначения иммуносупрессивной терапии жалоб не было. Объективно состояние удовлетворительное. Кожа и видимые слизистые оболочки без высыпаний, обычной окраски. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Температура тела — 36,5° С. ЧД — 16 в мин, ЧСС — 78 в мин. АД — 123/78 мм рт. ст. Дыхание везикулярное. Тоны сердца ритмичные, звучные. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Отеков нет.

По данным КТ ОГП (рис.): билатерально в легких, преимущественно в верхне-средних отделах определяются многочисленные мелкие узелки. Лимфатические

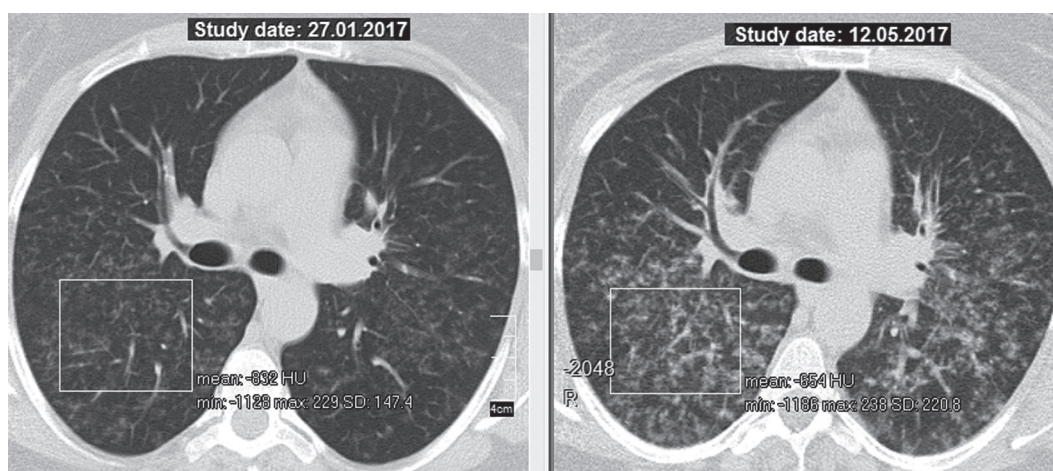


Рис. КТВР больной Н., саркоидоз органов дыхания, II стадия; слева — до назначения азатиоприна, справа — через 3 мес лечения азатиоприном: значительное увеличение плотности узелковой диссеминации легких (денситометрия паренхимы до лечения — (-832 HU), через 3 мес терапии — (-654 HU)).

узлы не увеличены (диаметром от 3 до 7 мм). В плевральной полости жидкости нет. Заключение: саркоидоз органов дыхания, II стадия.

Бодиплетизмография и спирометрия: TLC — 108,7 % к должн., RV — 106,4 %, RV/TLC — 108,4 %, VC — 98,0 %, FVC — 101,0 %, FEV₁ — 93,0 %, FEV₁/FVC — 92,0 %.

Диффузионная способность легких: DLCO — 78,8 % к должн.

Через три месяца пациентка приехала на повторное обследование. Жалоб не предъявляла. Переносимость терапии хорошая: нежелательных явлений не было. Достигла дозы азатиоприна 125 мг/сут. Результаты клинических и биохимических анализов крови в пределах нормы. Глюкоза крови — нормализовалась.

Объективно: состояние удовлетворительное. Температура тела — 36,6° С. ЧД — 18 в мин. ЧСС — 80 в мин. АД — 120/80 мм рт. ст. Дыхание везикулярное. Тоны сердца ритмичные, шумов нет. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Отеков нет.

КТ ОГП (рис.): значительное увеличение площади и плотности узелковой диссеминации легких. Заключение: саркоидоз органов дыхания, II стадия, прогрессирование.

Бодиплетизмография: TLC — 104,3 %, RV — 108,4 %, RV/TLC — 108,4 %, VC — 100,0 %, FEV₁ — 87,1 %, FVC — 93,8 %, FEV₁/FVC — 80,1 %. Без динамики.

Диффузионная способность легких DLCO — 74,2 % — снижение на 4,3 %.

В связи с прогрессированием заболевания лечение азатиоприном было отменено, назначен метотрексат, продемонстрировавший достаточно высокую эффективность в лечении больных, имеющих противопоказания к проведению ГКС-терапии [9]. Препарат назначен в дозе 15 мг однократно в неделю, фолиевая кислота по 5 мг на следующий день после приема метотрексата. Рекомендовано проводить обследование крови на содержание АЛТ, креатинина, количество лейкоцитов и тромбоцитов. Следующий визит — через 3 мес.

Заклучение

Положительный эффект азатиоприна наблюдался только у 2 из 10 больных саркоидозом органов дыхания с поражением паренхимы легких. У 2 пациентов лечение азатиоприном было прекращено в связи с серьезными побочными действиями препарата, у 6 пациентов — вследствие прогрессирования заболевания на фоне лечения.

Полученные результаты не позволяют рекомендовать применение азатиоприна в качестве монотерапии больных саркоидозом легких с противопоказаниями к назначению или серьезными побочными действиями глюкокортикостероидов.

ЛИТЕРАТУРА

- Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF, et al. British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long term corticosteroid treatment. *Thorax*. 1996;51:238–247.
- Pietinalho A, Tukiainen P, Haahtela T, et al. The Finish Pulmonary Sarcoidosis Study Group. Early treatment of study II sarcoidosis improves 5-year pulmonary function. *Chest*. 2002;121:24–31.
- Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз». Наказ МОЗ України № 634 від 08.09.2014.
- Korsten P, Strohmayer K, Baughman RP, et al. Refractory pulmonary sarcoidosis — proposal of definition and recommendation for the diagnostic and therapeutic approach. *Clin. Pulm. Med.* 2016;23(2):67–75.
- Amin EN, Closser DR, Crouser ED. Current best practice in the management of pulmonary and systemic sarcoidosis. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2014;8(4):111–132.
- Гаврисюк ВК, Меренкова ЕА, Гуменюк ГЛ, и др. Возможности глюкокортикостероидной терапии и показания к применению иммуносупрессантов у больных впервые выявленным саркоидозом с поражением паренхимы легких. *Укр. пульмонолог. журн.* 2016;(3):21–24.
- Baughman RP, Winget DB, Lower EE. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of double blind, randomized trial. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2000;17:60–66.
- Cremers JP, Drent M, Bast A, et al. Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2013;19:545–561.
- Гаврисюк ВК, Меренкова ЕА, Гуменюк ГЛ, и др. Эффективность и переносимость метотрексата у больных саркоидозом с противопоказаниями или резистентностью к глюкокортикостероидной терапии. *Укр. терапевт. журнал.* 2016;(4):22–30.
- Müller-Quernheim J, Kienast R, Held M, et al. Treatment of chronic sarcoidosis with an azathioprine/prednisolon regimen. *Eur. Respir. J.* 1999;14: 1117–1122.
- Baughman RP. Pulmonary sarcoidosis. *Clin. Chest Med.* 2004;25:521–532.
- Lewis SJ, Ainslie GM, Bateman ED. Efficacy of azathioprine as second-line treatment of pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 1999;16(1):87–92.

REFERENCES

- Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF, et al. British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long term corticosteroid treatment. *Thorax*. 1996;51:238–247.
- Pietinalho A, Tukiainen P, Haahtela T, et al. The Finish Pulmonary Sarcoidosis Study Group. Early treatment of study II sarcoidosis improves 5-year pulmonary function. *Chest*. 2002;121:24–31.
- Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз». Наказ МОЗ України № 634 від 08.09.2014 (Unified clinical protocols of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care “Sarcoidosis”. Decree of MOH of Ukraine № 634 from 08.09.2014).
- Korsten P, Strohmayer K, Baughman RP, et al. Refractory pulmonary sarcoidosis — proposal of definition and recommendation for the diagnostic and therapeutic approach. *Clin. Pulm. Med.* 2016;23(2):67–75.
- Amin EN, Closser DR, Crouser ED. Current best practice in the management of pulmonary and systemic sarcoidosis. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2014;8(4):111–132.
- Gavrysiuk VK, Merenkova EA, Gumenyuk GL, et al. *Vozmozhnosti glyukokortikosteroidnoy terapii i pokazaniya k primeneniyu immunosuppressantov u bolnykh vperyye vyavlenym sarkoidozom s porazheniyem parenkhimy legkikh* (Possibilities of glucocorticosteroid therapy and indications for the use of immunosuppressants in patients newly diagnosed with sarcoidosis with lesions of the lung parenchyma). *Ukr. Pulmonol. Zhurnal.* 2016;(3):21–24.
- Baughman RP, Winget DB, Lower EE. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of double blind, randomized trial. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2000;17:60–66.
- Cremers JP, Drent M, Bast A, et al. Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2013;19:545–561.
- Gavrysiuk VK, Merenkova EA, Gumenyuk GL, et al. *Effektivnost i perenosimost metotretsata u bolnykh sarkoidozom s protivopokazaniyami ili rezistentnostyu k glyukokortikosteroidnoy terapii* (Efficacy and tolerability of methotrexate in patients with sarcoidosis with contraindications or resistance to glucocorticosteroid therapy). *Ukr. terapevt. zhurnal.* 2016;(4):22–30.
- Müller-Quernheim J, Kienast R, Held M, et al. Treatment of chronic sarcoidosis with an azathioprine/prednisolon regimen. *Eur. Respir. J.* 1999;14: 1117–1122.
- Baughman RP. Pulmonary sarcoidosis. *Clin. Chest Med.* 2004;25:521–532.
- Lewis SJ, Ainslie GM, Bateman ED. Efficacy of azathioprine as second-line treatment of pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 1999;16(1):87–92.