

Алгоритм лечения больных саркоидозом легких

Цель работы — разработка алгоритма лечения больных саркоидозом легких на основе изучения частоты противопоказаний к назначению, серьезных побочных действий и случаев резистентности к глюкокортикостероидам (ГКС), определения оптимального препарата иммуносупрессивной терапии.

Материалы и методы. Изучение частоты противопоказаний, серьезных побочных действий и случаев резистентности к ГКС было проведено у 185 больных с впервые выявленным саркоидозом с поражением паренхимы легких. Сравнительное изучение эффективности и переносимости азатиоприна, лефлуномида и метотрексата проведено у 43 больных саркоидозом легких.

Результаты и обсуждение. В среднем у каждого восьмого больного саркоидозом II–III стадии (12,4 %) требуется назначение иммуносупрессивной терапии уже в момент установления диагноза 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. В лечении больных саркоидозом легких с противопоказаниями к назначению или серьезными побочными действиями ГКС альтернативная терапия азатиоприном (50 мг/сут с дальнейшим повышением дозы на 25 мг/сут каждые 2 нед до достижения максимальной) является неэффективной у большинства больных. Применение лефлуномида (20 мг/сут) увеличивает частоту регрессии саркоидоза через 3 мес терапии до 50 %. В отличие от азатиоприна и лефлуномида, метотрексат (10 мг/нед) является эффективным у большинства пациентов (73,7 %). Метотрексат отличается более благоприятным профилем безопасности — в отличие от азатиоприна и лефлуномида, на протяжении 3 мес терапии метотрексатом (10 мг/нед) серьезные побочные действия, требующие отмены препарата, не наблюдались.

Выводы. Разработан алгоритм лечения больных саркоидозом легких, основанный на учете противопоказаний к назначению, серьезных побочных эффектов ГКС и резистентности к ГКС-терапии, применении в качестве иммуносупрессивного средства метотрексата, отличающегося оптимальным уровнем эффективности и профилем безопасности.

Ключевые слова:

саркоидоз легких, глюкокортикостероиды, противопоказания, серьезные побочные эффекты, резистентность, азатиоприн, лефлуномид, метотрексат, эффективность, переносимость.

Саркоидоз — полисистемное заболевание неизвестной природы, характеризующееся образованием в пораженных органах неказеифицирующихся эпителиоидно-клеточных гранулем [4].

В последние годы наблюдается увеличение заболеваемости саркоидозом во всем мире, в том числе и в Украине [1]. Во Франции, Германии и Великобритании заболеваемость саркоидозом достигла, а в странах Северной Европы значительно превысила уровень заболеваемости туберкулезом [16].

Обычно саркоидоз поражает людей молодого и среднего возраста и часто проявляется двусторонней лимфаденопатией корней легких, диссеминацией паренхимы легких, поражением глаз и кожи. Также



**В.К. Гавришук,
Е.А. Меренкова,
Г.Л. Гуменюк,
О.В. Быченко**

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского НАМН Украины», Киев

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

**Гавришук
Володимир Костянтинович**
д. мед. н., проф., зав. клініко-функціонального відділу

03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10
Тел. (044) 270-35-59
E-mail: gavrysyuk@ukr.net

Стаття надійшла до редакції
18 лютого 2018 р.

могут быть вовлечены печень, селезенка, другие группы лимфатических узлов, слюнные железы, сердце, нервная система, мышцы, кости и другие органы. Бронхолегочная система поражается при саркоидозе в 90–95 % случаев.

Саркоидоз относится к группе иммунозависимых заболеваний. Саркоидные гранулемы представляют собой скопления активированных клеток моноцитарно-макрофагального ряда, а также развивающихся в условиях воспаления гигантских многоядерных клеток, эпителиоидных клеток и лимфоцитов [1].

В большинстве случаев саркоидоза с поражением паренхимы легких требуется медикаментозное лечение, поскольку спонтанная регрессия процесса наблюдается только у 30 % пациентов. Однако следует отметить, что и в процессе терапии могут наблюдаться различные варианты течения заболевания, при этом не существует критериев прогноза регрессии, стабилизации и прогрессирования саркоидоза. В связи с этим единственно правильным принципом ведения больных является персонализированный подход к терапии.

Основной причиной развития прогрессирующего течения саркоидоза и неудовлетворительных результатов лечения является резистентность к традиционной терапии глюкокортикостероидами (ГКС), противопоказания к ее проведению, серьезные побочные действия ГКС [7, 15]. Однако в литературе отсутствуют сведения о частоте противопоказаний, серьезных побочных действий и случаев резистентности к ГКС-терапии у больных с впервые выявленным саркоидозом с поражением паренхимы легких, в связи с чем не известны истинные показатели эффективности ГКС-терапии, а также не установлена реальная потребность в иммуносупрессивной терапии.

В случаях резистентности, наличия противопоказаний или серьезных побочных эффектов ГКС-терапии назначаются препараты второй линии, основное место среди которых занимают иммуносупрессанты — азатиоприн, лефлуномид, метотрексат [10]. Вместе с тем отсутствуют данные о сравнительной характеристике эффективности и переносимости этих препаратов у больных саркоидозом.

Работы по изучению эффективности иммуносупрессантов в лечении больных саркоидозом органов дыхания немногочисленны — проведено только одно рандомизированное исследование эффективности метотрексата на небольшой группе больных (24 человека) [8]. Экспертами Всемирной ассоциации саркоидоза и других гранулематозных поражений (WASOG) проведен анализ сведений литературы об эффек-

тивности этого препарата в ограниченных сериях наблюдений и разработаны общие рекомендации по его применению [13].

Исследования эффективности азатиоприна и лефлуномида проводились в группах больных с ограниченным числом пациентов, при этом препараты применялись в сочетании с ГКС, что не позволило установить их истинную эффективность [6, 11, 14].

Все это обусловило необходимость изучения и проведения сравнительного анализа эффективности и частоты побочных действий азатиоприна, лефлуномида и метотрексата у больных с противопоказаниями к назначению или серьезными побочными действиями ГКС с целью определения оптимального препарата иммуносупрессивной терапии больных саркоидозом органов дыхания.

Цель работы — разработка алгоритма лечения больных саркоидозом легких на основе изучения частоты противопоказаний к назначению, серьезных побочных действий и случаев резистентности к глюкокортикостероидам, определения оптимального препарата иммуносупрессивной терапии.

Материалы и методы

Изучение частоты противопоказаний, серьезных побочных действий и случаев резистентности к ГКС было проведено у 185 больных с впервые выявленным саркоидозом с поражением паренхимы легких. Мужчин было 80 (43,2 %), женщин — 105 (56,8 %) в возрасте от 20 до 67 лет ($42,3 \pm 0,8$ года). II стадия заболевания была установлена у 173 (93,5 %) больных, III стадия — у 12 (6,5 %).

При отборе больных строго придерживались двух принципов: во-первых, в исследование включались пациенты только с впервые выявленным саркоидозом без какой-либо предшествующей специфической терапии; во-вторых, важным критерием отбора, позволяющим с максимальной возможностью исключить больных с длительно текущим процессом, было отсутствие интерстициального фиброза легких по данным компьютерной томографии (КТ).

ГКС-терапия метилпреднизолоном (МП) проводилась с использованием схемы, разработанной в Национальном институте фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского НАМН Украины и включенной в Унифицированный клинический протокол «Саркоидоз» [3].

Схема применения МП предусматривает назначение препарата в дозе 0,4 мг/кг массы тела в течение 4 нед. Затем дозу снижают в течение 8 нед такими темпами, чтобы к концу третьего

месяца она составила 0,2 мг/кг. Через 3 мес от начала лечения проводится оценка его эффективности. При положительной динамике клинических и рентгенологических данных дозу препарата постепенно снижают до 0,1 мг/кг к концу 6-го месяца, на протяжении последующего периода лечения дозу сохраняют неизменной. После достижения клинического излечения с нормализацией КТ-данных ГКС-терапия в дозе 0,1 мг/кг МП продолжается не менее 6 мес. Учитывая то, что у большинства пациентов нормализация клинического состояния и КТ-данных наступала на третьем визите (через 6 мес лечения), общая продолжительность ГКС-терапии обычно составляла не менее 1 года.

Сравнительное изучение эффективности и переносимости азатиоприна, лефлуномида и метотрексата проведено у 43 больных саркоидозом органов дыхания II стадии — 35 женщин и 8 мужчин в возрасте от 31 до 69 лет.

У 31 пациента иммуносупрессивная терапия применялась в качестве стартовой в связи с наличием противопоказаний к назначению ГКС — гипертонической болезни (10 пациентов), сахарного диабета II типа (13), ожирения II—III степени (6), язвенной болезни желудка (1), психических расстройств (1).

В 12 случаях иммуносупрессант был назначен вследствие серьезного побочного действия предшествующей ГКС-терапии — остеопороза (7), стероидного диабета (3), депрессии и бессонницы (2).

Изучение эффективности и переносимости азатиоприна было проведено у 10 больных. Препарат назначали по 50 мг/сут с последующим увеличением дозы на 25 мг/сут каждые 2 нед до достижения максимальной — 150 мг/сут. Лечение лефлуномидом (20 мг/сут) проводилось у 14 пациентов, метотрексатом (10 мг/нед) — у 19.

В процессе иммуносупрессивной терапии ежемесячно проводили мониторинг количества лейкоцитов и тромбоцитов в крови, концентрации аланин-аминотрансферазы (АЛТ), уровня билирубина и креатинина. Результаты лечения оценивали через 3 мес с учетом клинических, функциональных данных и результатов КТ.

Наряду с общеклиническим обследованием применяли дополнительные методы инструментальной и лабораторной диагностики.

С целью верификации диагноза и оценки эффективности терапии проводили компьютерную томографию органов грудной полости, выполненную на КТ-сканере Aquilion TSX-101A (Toshiba).

Состояние функции внешнего дыхания оценивали на основе анализа данных спирометрии,

бодиплетизмографии, исследования диффузионной способности легких на спирометрической системе MasterScreen (Viasys Healthcare GmbH) с соответствующими модулями.

Результаты и обсуждение

В момент установления диагноза противопоказания к назначению ГКС были выявлены у 23 (12,4 %) пациентов: гипертоническая болезнь в сочетании с ожирением — у 9 пациентов, сахарный диабет II типа — 7, ожирение II—III степени (индекс массы тела > 35) — 6, язвенная болезнь желудка — 1. В связи с этим в качестве стартовой терапии этих больных была назначена иммуносупрессивная терапия.

Серьезные побочные действия ГКС развились у 5 пациентов, что явилось причиной отмены МП и назначения иммуносупрессивного препарата. У 4 больных (3 женщины в возрасте 47 лет и старше и 1 мужчина 37 лет) причиной отмены ГКС был остеопороз. Причиной отмены ГКС у пятого пациента (мужчина 33 лет) было развитие сахарного диабета на фоне длительного лечения МП.

Резистентность к ГКС-терапии подразделяют на абсолютную и относительную. Абсолютная резистентность означает отсутствие какого-либо положительного эффекта при использовании адекватных доз препаратов и режимов терапии. Относительная резистентность к ГКС-терапии констатируется в случаях прогрессирования или стабилизации процесса при снижении дозы МП до поддерживающей (0,1 мг/кг/сут) при наличии признаков регрессии на этапах стартовой терапии при использовании первоначально более высоких доз МП.

Резистентность к ГКС-терапии наблюдалась у 32 больных (17,3 %), при этом у 9 пациентов отмечалась абсолютная резистентность, у 23 — относительная. Всем пациентам с резистентностью были назначены препараты второй линии.

В табл. 1 представлено распределение больных в зависимости от частоты противопоказаний к назначению ГКС, серьезных побочных действий препаратов и случаев резистентности к ГКС-терапии.

Таким образом, ГКС-терапия, проведенная на протяжении не менее 12 мес с достижением клинического излечения, подтвержденного данными КТ, была успешно завершена только у 125 больных (67,6 %).

У 60 пациентов (32,4 %) в связи с противопоказаниями к назначению, серьезными побочными действиями и резистентностью к лечению ГКС была применена иммуносупрессивная терапия, при этом у 23 (12,4 %) она имела стартовый характер.

Таблиця 1. Протипоказання к назначению или продолжению ГКС-терапии у больных с впервые выявленным саркоидозом легких

Группа больных	Количество больных	
	Абс.	%
Противопоказания к назначению ГКС	23	12,4
Серьезные побочные действия ГКС	5	2,7
Резистентность к лечению ГКС	32	17,3
Больные с успешным завершением курса ГКС-терапии	125	67,6
Всего пациентов с впервые выявленным саркоидозом II—III стадии	185	100

Суммируя результаты исследований, можно заключить, что в среднем у каждого восьмого больного саркоидозом II—III стадии (12,4 %) требуется назначение иммуносупрессивной терапии уже в момент установления диагноза 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 вследствие резистентности к ГКС-терапии в среднем до 32,4 %. То есть каждому третьему пациенту на разных этапах лечения необходимо назначение иммуносупрессантов.

У 2 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 ($90 \cdot 10^9/\text{л}$), во втором случае — увеличение содержания АЛТ (147 ЕД/л), более чем в 3 раза превышающее норму, и лейкоцитопения ($3,0 \cdot 10^9/\text{л}$). После нормализации гемограммы и содержания АЛТ в крови больным была назначена терапия метотрексатом.

В 2 случаях через 3 мес терапии азатиоприном наблюдалась регрессия саркоидоза с уменьшением плотности узелковой диссеминации в легких по результатам КТ. 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 КТ. 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.

Суммируя результаты исследований, можно заключить, что положительный эффект азатио-

прина 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. Учитывая высокую частоту прогрессирования заболевания на фоне лечения азатиоприном, дальнейшее включение больных в исследование эффективности препарата было прекращено.

В процессе лечения лефлуномидом у одной пациентки развились серьезные побочные эффекты (выраженная пирогенная реакция, увеличение АЛТ, более чем в 3 раза превышающее норму), в связи с чем препарат был отменен. Еще в одном случае прием лефлуномида периодически сопровождался тошнотой, иногда рвотой. Вместе с тем пациент продолжал лечение и завершил 3-месячный курс.

У 7 пациентов через 3 мес лечения лефлуномидом наблюдалась регрессия саркоидоза — уменьшение плотности узелковой диссеминации паренхимы легких, у 2 — стабилизация процесса (отсутствие изменений КТ-данных), а у 4 больных — прогрессирование.

Через 3 мес терапии метотрексатом у большинства пациентов (14 из 19) наблюдались признаки регрессии саркоидоза, в 4 случаях отмечена стабилизация процесса, у 1 пациента наблюдалось прогрессирование — увеличение распространенности и плотности узелковой диссеминации в паренхиме. Лечение больных со стабилизацией процесса было продолжено в прежнем режиме, у больного с прогрессированием доза метотрексата была увеличена до 15 мг/нед.

В табл. 2 представлены результаты сравнительного изучения эффективности и переносимости азатиоприна, лефлуномида и метотрексата у больных саркоидозом легких с противопоказаниями к назначению или серьезными побочными действиями ГКС.

Суммируя полученные результаты, можно заключить, что использование азатиоприна (50 мг/сут с дальнейшим повышением дозы на 25 мг/сут каждые 2 нед до достижения максимальной) в лечении больных саркоидозом легких с противопоказаниями к назначению или серьезными побочными действиями ГКС является неэффективным у большинства больных. Лефлуномид (20 мг/сут), по сравнению с азатиоприном, более эффективен — частота регрессии саркоидоза через 3 мес терапии наблюдалась в половине случаев. В отличие от азатиоприна и лефлуномида, метотрексат (10 мг/нед) был эффективным у большинства пациентов (73,7 %).

Таблиця 2. Ефективність і переносимість азатиоприна, лефлуноміда і метотрексату у больних саркоїдозом легких з протипоказаннями к назначению или серьезными побочными действиями ГКС (3 мес терапии)

Результат лечения	Азатиоприн (n = 10)		Лефлуномид (n = 14)		Метотрексат (n = 19)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Регрессия	2	20,0	7	50,0	14	73,7
Стабилизация	—	—	2	14,2	4	21,1
Прогрессирование	6	60,0	4	28,6	1	5,2
Отмена препарата в связи с серьезным побочным эффектом	2	20,0	1	7,1	—	—

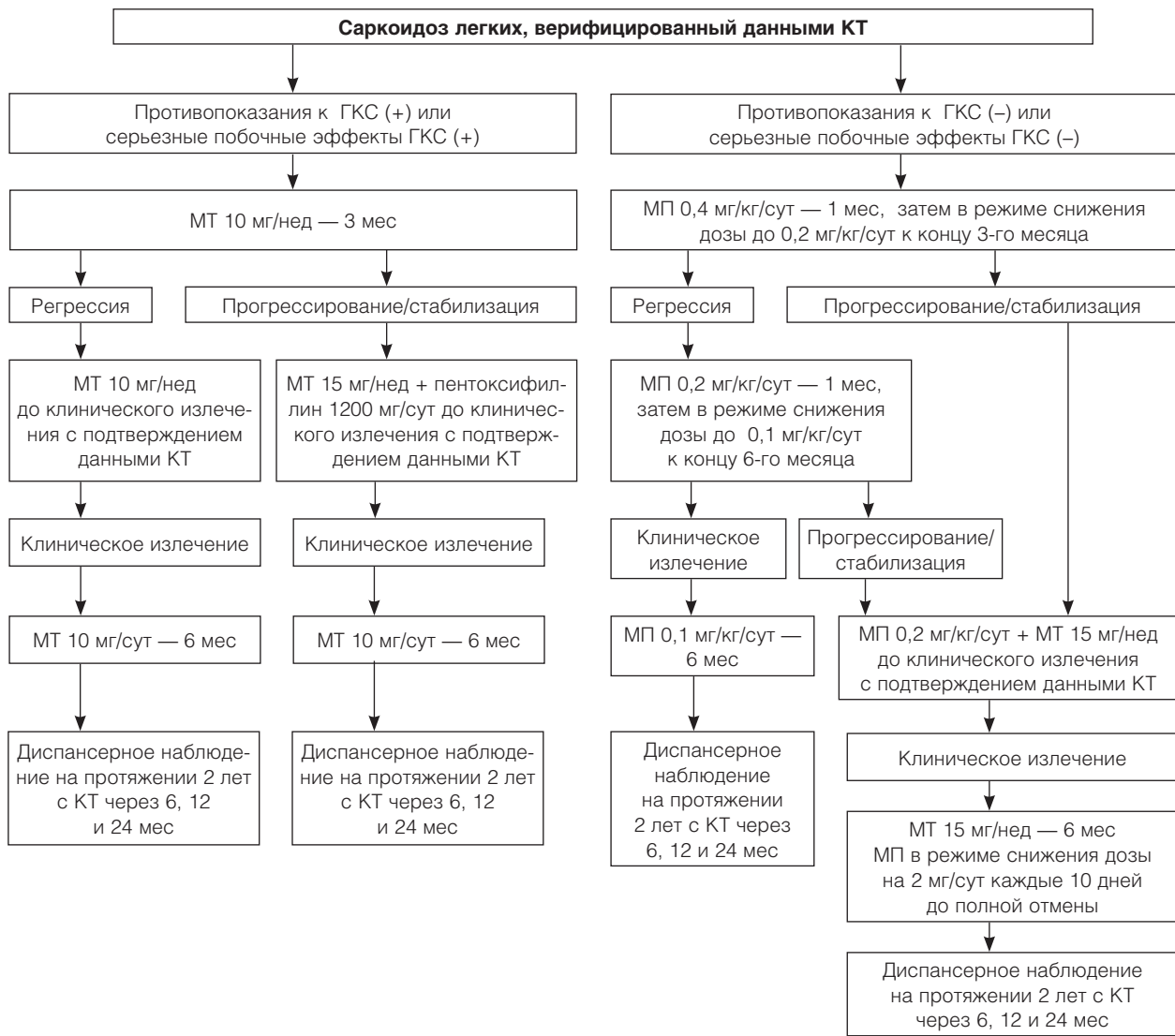


Рисунок. Алгоритм лечения больнх саркоїдозом легких

Примечание. МП — метилпреднизолон, МТ — метотрексат.

Метотрексат отличается и более благоприятным профилем безопасности. Серьезные побочные действия азатиоприна, которые явились причиной отмены препарата, наблюдались у 2 пациентов, лефлуноміда — у 1, в группе больнх, которые принимали метотрексат, серьезных побочных эффектов не наблюдалось.

Полученные результаты дают основание считать метотрексат препаратом выбора в лечении больнх саркоїдозом легких с протипоказаннями к назначению или серьезными побочными действиями ГКС.

Необходимо отметить, что у больнх с резистентностью к ГКС монотерапия метотрексатом

в дозе 10 мг/нед часто является неэффективной [2]. В этих случаях необходимо применение метотрексата в дозе 15 мг/нед в сочетании с МП по 0,2 мг/кг/сут [2].

На основании полученных результатов нами разработан представленный выше алгоритм лечения больных саркоидозом легких, основанный на учете противопоказаний к назначению, серьезных побочных эффектов ГКС и резистентности к ГКС-терапии, применении в качестве иммуносупрессивного средства метотрексата, отличающегося оптимальным уровнем эффективности и профилем безопасности (рисунок).

Выводы

1. В среднем у каждого восьмого больного саркоидозом II–III стадии (12,4 %) требуется назначение иммуносупрессивной терапии уже в момент установления диагноза 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.

2. В лечении больных саркоидозом легких с противопоказаниями к назначению или серьезными побочными действиями ГКС альтернативная терапия азатиоприном (50 мг/сут с дальнейшим повышением дозы на 25 мг/сут каждые

2 нед до достижения максимальной) является неэффективной у большинства больных. Применение лефлуномида (20 мг/сут) увеличивает частоту регрессии саркоидоза через 3 мес терапии до 50 %. В отличие от азатиоприна и лефлуномида, метотрексат (10 мг/нед) является эффективным у большинства пациентов (73,7 %).

3. Метотрексат отличается более благоприятным профилем безопасности — в отличие от азатиоприна и лефлуномида, на протяжении 3 мес терапии метотрексатом (10 мг/нед) серьезные побочные действия, требующие отмены препарата, не наблюдались.

4. Разработан алгоритм лечения больных саркоидозом легких, основанный на учете противопоказаний к назначению, серьезных побочных эффектов ГКС и резистентности к ГКС-терапии, применении в качестве иммуносупрессивного средства метотрексата, отличающегося оптимальным уровнем эффективности и профилем безопасности.

Перспективы дальнейших исследований.

Применение данного алгоритма терапии позволяет достичь клинического излечения у абсолютного большинства больных саркоидозом легких. Однако следует отметить, что у 5–7 % пациентов наблюдается резистентность не только к ГКС-терапии, но и к лечению метотрексатом. Это обуславливает необходимость изучения эффективности лечения больных прогрессирующим саркоидозом легких препаратами третьей линии, основным из которых является ингибитор фактора некроза опухоли- α инфликсимаб.

Конфликт интересов отсутствует. Участие авторов: концепция и дизайн исследования — В.К. Гаврисюк; сбор материала — Е.А. Меренкова, Г.Л. Гуменюк, О.В. Быченко; обработка материала — В.К. Гаврисюк, Е.А. Меренкова, Г.Л. Гуменюк; написание и редактирование текста — В.К. Гаврисюк.

Список литературы

1. Гаврисюк В.К., Меренкова Е.А., Гуменюк Г.Л. и др. Саркоидоз органов дыхания: эпидемиология, структура больных, результаты лечения // Укр. тер. журн.— 2014.— № 2.— С. 95—100.
2. Гаврисюк В.К., Меренкова Е.А., Гуменюк Г.Л. и др. Эффективность и переносимость метотрексата у больных саркоидозом с противопоказаниями или резистентностью к глюкокортикостероидной терапии // Укр. тер. журн.— 2016.— № 4.— С. 22—30.
3. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз» // Наказ МОЗ України № 634 від 08.09.2014.
4. American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG). Statement on Sarcoidosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 1999.— Vol. 160.— P. 736—755.
5. Bargagli, E., Mazzi A., Rottoli P. Markers of inflammation in sarcoidosis: blood, urine, BAL, sputum, and exhaled // Clin. Chest Med.— 2008.— Vol. 29, N 3.— P. 445—458.
6. Vaughman R.P. Pulmonary sarcoidosis // Clin. Chest Med.— 2004.— Vol. 25, N 3.— P. 521—532.
7. Baughman R.P., Drent M. The Treatment of Pulmonary Sarcoidosis // Pulmonary sarcoidosis. Judson MA. Editor. Humana Press-brand of Springer.— 2014.— P. 41—64.
8. Baughman R.P., Winget D.B., Lower E.E. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of double blind, randomized trial // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.— 2000.— Vol. 17, N 1.— P. 60—66.
9. Gerce A.K. The immunology of sarcoidosis // Clin. Chest Med.— 2008.— Vol. 29, N 3.— P. 379—390.
10. Korsten P., Strohmayer K., Baughman R. P. Refractory pulmonary sarcoidosis — proposal of definition and recommendation for the diagnostic and therapeutic approach // Clin. Pulm. Med.— 2016.— Vol. 23, N 2.— P. 67—75.
11. Lewis S.J., Ainslie G.M., Bateman E.D. Efficacy of azathioprine as second-line treatment of pulmonary sarcoidosis // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.— 1999.— Vol. 16, N 1.— P. 87—92.
12. Moller D.R., Forman D.R., Liu M.C. Enhanced expression of IL-12 associated with Th1 cytokine profiles in active sarcoidosis // J. Immunol.— 1996.— Vol. 156.— P. 4952—4960.
13. 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 // J.P. Cremers et al. // *Curr. Opin. Pulm. Med.*— 2013.— Vol. 19.— P. 545—561.
14. Müller-Quernheim J. et al. Treatment of chronic sarcoidosis with an azathioprine/prednisolon regimen // *Eur. Respir. J.*— 1999.— Vol. 14.— P. 1117—1122.
15. Schutt A.C., Bullington W.M., Judson M.A. Pharmacotherapy for pulmonary sarcoidosis: a Delphi consensus study // *Respir. Med.*— 2010.— Vol. 104, N 5.— P. 717—723.
16. Valeyre D., Freynet O., Dion G. et al. Epidemiology of interstitial lung diseases // *Presse Med.*— 2010.— Vol. 39 (1).— P. 53—59.

В.К. Гаврисюк, Є.О. Меренкова, Г.Л. Гуменюк, О.В. Биченко

ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України», Київ

Алгоритм лікування хворих на саркоїдоз легень

Мета роботи — розробка алгоритму лікування хворих на саркоїдоз легень на основі вивчення частоти протипоказань до призначення, серйозних побічних ефектів та випадків резистентності до глюкокортикостероїдів (ГКС), визначення оптимального препарату імуносупресивної терапії.

Матеріали та методи. Вивчення частоти протипоказань, серйозних побічних ефектів і випадків резистентності до ГКС було проведено у 185 хворих на вперше виявлений саркоїдоз із ураженням паренхіми легень.

Порівняльне вивчення ефективності та переносимості азатіоприну, лефлуноміду і метотрексату проведено у 43 хворих на саркоїдоз легень.

Результати та обговорення. В середньому у кожного восьмого хворого на саркоїдоз II—III стадії (12,4 %) потрібно призначення імуносупресивної терапії вже в момент встановлення діагнозу у зв'язку з наявністю протипоказань до застосування ГКС. У ході ГКС-терапії потреба в лікуванні імуносупресантами зростає в зв'язку із серйозними побічними ефектами препарату, а також внаслідок резистентності до ГКС-терапії в середньому до 32,4 %. Тобто кожному третьому пацієнту на різних етапах лікування необхідно призначення імуносупресантів.

У лікуванні хворих на саркоїдоз легень з протипоказаннями до призначення або серйозними побічними ефектами ГКС альтернативна терапія азатіоприном (50 мг/добу з подальшим підвищенням дози на 25 мг/добу кожні 2 тиж до досягнення максимальної) є неефективною у більшості хворих. Застосування лефлуноміду (20 мг/добу) збільшує частоту регресії саркоїдозу через 3 міс терапії до 50 %. На відміну від азатіоприну та лефлуноміду, метотрексат (10 мг/тиж) є ефективним у більшості пацієнтів (73,7 %).

Метотрексат відрізняється більш сприятливим профілем безпеки — на відміну від азатіоприну і лефлуноміду, протягом 3 міс терапії метотрексатом (10 мг/тиж) серйозної побічної дії, що вимагала б відміни препарату, не спостерігалось.

Висновки. Розроблено алгоритм лікування хворих на саркоїдоз легень, заснований на врахуванні протипоказань до призначення, серйозних побічних ефектів ГКС і резистентності до ГКС-терапії, застосуванні як імуносупресивного препарату метотрексату, що відрізняється оптимальним рівнем ефективності і профілем безпеки.

Ключові слова: саркоїдоз легень, глюкокортикостероїди, протипоказання, серйозні побічні ефекти, резистентність, азатіоприн, лефлуномід, метотрексат, ефективність, переносимість.

V.K. Gavrysyuk, E.O. Merenkova, G.L. Gumeniuk, O.V. Bychenko

SI «National Institute of Phthisiology and Ppulmonology named after F. G. Yanovsky NAMS of Ukraine», Kyiv

Algorithm of treatment of patients with pulmonary sarcoidosis

Objective — to develop the algorithm of treatment of patients with pulmonary sarcoidosis, based on the data regarding the rate of contraindications, adverse reactions and resistance to glucocorticosteroids (GCS) and the choice of the optimal drug for immunosuppressive therapy.

Materials and methods. The study involved 185 patients with newly diagnosed lung parenchyma sarcoidosis to investigate the rate of contraindications, adverse reactions and resistance to GCS was conducted. The comparative study of azathioprine, leflunomide and methotrexate efficacy was performed in 43 pulmonary sarcoidosis patients.

Results and discussion. At average, every eighth patient with stage II—III pulmonary sarcoidosis (12.4 %) required the administration of immunosuppressive therapy immediately after the diagnosis established due to contraindications for GCS use. During the course of GCS treatment, the necessity to use immunosuppressive drugs increases due to development of serious side effects or resistance in up to 32.4 % of patients. That is, every third patient in different phases of treatment would require immunosuppressant drugs.

In majority of patients with GCS contraindications/serious side effects, an alternative therapy with azathioprine 50 mg/day with subsequent elevation of daily dose on 25 mg/day every 2 weeks (until maximum dose reached) was not effective. The use of leflunomide (20 mg/day) increased the rate of regression of sarcoidosis after 3 months of the therapy by 50 %. Unlike azathioprine and leflunomide, methotrexate (10 mg/week) was effective in the most part of patients (73.7 %).

Methotrexate had more favorable safety profile. In comparison with azathioprine and leflunomide there were no serious side effects registered during 3 months of therapy with methotrexate (10 mg/week).

Conclusions. An algorithm of therapy of patients with sarcoidosis has been created, based on the taking into account the contraindications, adverse reactions and resistance to GCS and the use of methotrexate as immunosuppressive medication with optimal efficacy and safety properties.

Key words: pulmonary sarcoidosis, glucocorticosteroids, contraindications, serious adverse reactions, resistance, azathioprine, leflunomide, methotrexate, efficacy, tolerability.