

В. К. Гаврисюк, Є. О. Меренкова ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА САРКОЇДОЗ ЛЕГЕНЬ

ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

Саркоїдоз — мультисистемне захворювання невідомої природи, що характеризується утворенням в уражених органах неказеозних епітеліоїдноклітинних гранульом. Зазвичай він вражає людей молодого та середнього віку і часто проявляється у двосторонній лімфаденопатії коренів легенів, легеневої інфільтрації, ураженні очей і шкіри. Також можуть бути уражені печінка, селезінка, лімфатичні вузли, слинні залози, серце, нервова система, м'язи, кістки та інші органи.

В Україні захворюваність на саркоїдоз легень становить в середньому від 1,1 до 2,6 на 100 000 дорослого населення, а поширеність — від 4,6 до 7,9 на 100 000, що відповідає рівню південноєвропейських країн. Щорічно в Україні реєструється близько 700 нових випадків саркоїдозу, а загальна кількість зареєстрованих хворих з активним саркоїдозом становить приблизно 2500.

Саркоїдоз належить до групи імунозалежних захворювань. Саркоїдні гранульоми представляють собою скупчення активованих клітин моноцитарно-макрофагального ряду, а також розвиваються в умовах запалення гігантських багатоядерних клітин, епітеліоїдних клітин і лімфоцитів.

Оскільки гранульоми при саркоїдозі містять велику кількість лімфоцитів, їх ще називають «іmunними», оскільки в них відбуваються іmunні реакції, спрямовані на елімінацію невстановлених поки антигенів.

Таблиця

Препарати для лікування пацієнтів із саркоїдозом

Препарати першої лінії	Препарати другої лінії	Препарати третьої лінії
Глюкокортикостероїди (ГКС)	Імуносупресанти	Препарати анти-цітокінової терапії
<i>Системні</i> Метилпреднізолон Преднізолон	Метотрексат Лефлуномід Азатиоприн	Інфліксимаб Адалімумаб
<i>Інгаляційні</i> Будесонід Флутиказон		
<i>Місцевого застосування для лікування саркоїдозу шкіри</i> Триамцинолону ацетонід		
Протималярійні засоби Гідроксихлорохін		
Похідні метилксантину Пентоксифілін		

У таблиці представлений перелік препаратів, які використовуються в лікуванні хворих на саркоїдоз.

Основними препаратами в лікуванні саркоїдозу є системні глюкокортикостероїди (ГКС), основу фармакодинаміки яких становить імуносупресивний ефект. Їх ефективність доведена в рандомізованих дослідженнях. Однак у пацієнтів трьох категорій проведення ГКС-терапії є неможливим. До першої з них відносяться хворі з наявністю протипоказань до лікування ГКС, до другої — пацієнти з серйозними побічними ефектами ГКС, які вимагають відміни препарату, до третьої — хворі з резистентністю до ГКС-терапії.

У випадках резистентності, наявності протипоказань або серйозних побічних ефектів ГКС-терапії призначаються препарати другої лінії, основне місце серед яких займають імуносупресанти — азатиоприн, лефлуномід, метотрексат.

ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДНА ТЕРАПІЯ

Показання для призначення системних ГКС

ГКС не показані в наступних випадках:

➤ При первинному обстеженні у хворого встановлено діагноз саркоїдозу I або II стадії при відсутності клінічних проявів і екстраторакальних уражень.

Хворому призначається візит через 3 міс, при поліпшенні рекомендується контрольне обстеження ще через 3 міс. При відсутності динаміки рентгенологічних змін або недостатніх темпах регресії призначається гідроксихлорохін.

При прогресуванні (збільшення лімфовузлів, перехід в II стадію, збільшення ділянок паренхіматозного ураження) призначається ГКС-терапія.

➤ При гострому дебюті хвороби за типом синдрому Лефгрена призначаються симптоматичні засоби (нестероїдні протизапальні препарати).

При відсутності регресії таких проявів синдрому Лефгрена, як вузлувата еритема та артрит, протягом 2 тижнів лікування нестероїдними протизапальними препаратами призначаються ГКС в середніх дозах (зазвичай 0,3 мг/кг на добу в перерахунку на преднізолон перорально) на 1 місяць з подальшим поступовим зниженням дози аж до відміни.

ГКС-терапія призначається:

➤ При всіх стадіях саркоїдозу з екстраторакальними проявами — ураженнями серця, ЦНС, очей.

➤ При II стадії саркоїдозу з клінічними проявами (кашель, задишка, біль у грудях, зниження фізичної активності) та/або з помірно вираженими порушеннями функції зовнішнього дихання.

➤ При III стадії захворювання, оскільки у цієї категорії хворих спонтанні ремісії спостерігаються відносно рідко (10–20 % випадків). Крім того, у більшості хворих

на саркоїдоз III стадії відзначаються виражені клінічні прояви (задишка, кашель), порушення вентиляційної та дифузійної здатності легенів.

У хворих на саркоїдоз IV стадії основними проявами є легенева недостатність і хронічне легеневе серце, що потребують відповідної специфічної терапії.

Дози та режими ГКС-терапії

В лікуванні саркоїдозу без ураження серця, ЦНС та очей ГКС застосовуються в середніх дозах (зазвичай 0,5 мг/кг маси тіла на добу в розрахунку на преднізолон).

Найбільш придатною є схема лікування, яка передбачає призначення препарату в дозі 0,5 мг/кг маси тіла, у розрахунку на преднізолон, протягом 4 тижнів (для хворого масою 60 кг доза препарату складе 30 мг на добу). Потім дозу знижують протягом 8 тижнів такими темпами, щоб до кінця третього місяця вона склала 0,25 мг/кг. Через 3 місяці від початку лікування проводиться оцінка його ефективності. При позитивній динаміці клінічних та рентгенологічних даних дозу препарату поступово знижують до 0,125 мг/кг до кінця 6-го місяця, протягом наступних 6 місяців дозу зберігають незмінною.

При відсутності ознак регресії через 3 місяці лікування необхідний аналіз можливих причин відсутності ефекту з прийняттям рішення щодо проведення додаткових диференціально-діагностичних досліджень або призначення препаратів другої лінії.

Найкращим препаратом з групи глюкокортикостероїдів є метилпреднізолон (МП), що має значно меншу, порівняно з преднізолоном, мінералокортикоїдну активність. Початкова доза МП становить 0,4 мг/кг маси тіла, до кінця 3-го місяця — 0,2 мг/кг, до кінця 6-го місяця — 0,1 мг/кг.

При саркоїдозі з ураженням серця, ЦНС та очей ГКС застосовуються у високих дозах (зазвичай 1,0 мг/кг ваги тіла на добу в перерахунку на преднізолон). Початкова доза МП становить 0,8 мг/кг щоденно протягом 4-х тижнів, потім дозу поступово знижують до 0,4 мг/кг — до кінця 3-го місяця, до 0,2 мг/кг — до кінця 6-го місяця та до 0,1 мг/кг (підтримуюча доза) — до кінця 9-го місяця.

Добову дозу препарату розділяють на 2 прийоми — 2/3 добової дози вранці, 1/3 добової дози до полудня у відповідності із циркадними ритмами синтезу ендогенного кортизолу.

ГКС-терапію комбінують з призначенням препаратів калію, а при відсутності гіперкальциемії — препаратів кальцію.

При позитивній відповіді на проведену терапію в перебігу захворювання настає фаза клінічного вилікування, яка характеризується відсутністю клінічних симптомів і морфологічних ознак саркоїдозу за даними КТ органів грудної порожнини. Разом із тим встановлення факту клінічного вилікування не є приводом для припинення лікування, оскільки відсутність ознак легеневої дисемінації означає тільки зникнення конгломератів гранульом, ідентифікованих оком радіолога. При цьому дрібні скупчення і поодинокі гранульоми ще зберігаються в легенях і при відміні терапії можуть стати причиною

реактивації процесу. Короткі і незавершені курси ГКС-терапії несприятливо впливають на подальший перебіг саркоїдозу і сприяють рецидивам.

Після досягнення фази клінічного вилікування ГКС-терапія МП в дозі 0,1 мг/кг/добу повинна тривати не менше 6 міс. З огляду на те, що у більшості пацієнтів нормалізація клінічного стану і КТ-даних настає зазвичай на 3-му візиті (через 6 міс лікування), загальна тривалість ГКС-терапії повинна становити не менше одного року.

З метою своєчасного виявлення рецидивів протягом першого року після закінчення лікування пацієнт повинен бути обстежений з використанням КТ органів грудної порожнини двічі з інтервалом в 6 міс, протягом другого року — 1 раз через 12 міс.

Хворі саркоїдозом I стадії, у яких наступила спонтанна регресія, повинні обстежуватися з використанням РГ органів грудної порожнини в ті ж терміни від моменту встановлення факту клінічного вилікування.

Відповідно до рекомендацій Statement on sarcoidosis (1999), хворих з одного разу виявленим саркоїдозом рекомендується спостерігати довічно.

Протипоказання до призначення ГКС

Протипоказаннями до призначення ГКС є: алергія до синтетичних стероїдів, цукровий діабет, остеопороз, переломи, асептичний некроз кісток, тяжка артеріальна гіпертензія, глаукома, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, тромбофлебіти, системні мікози, хронічна гнійна інфекція, туберкульоз, вірусні інфекції, системний мікоз, психічні захворювання, синдром Кушинга, тромбоемболічний синдром.

Серйозні побічні ефекти ГКС

До серйозних побічних дій, що вимагають відміни ГКС, відносяться: алергія до синтетичних стероїдів, остеопороз, переломи, асептичний некроз кісток, стероїдний діабет, стероїдні виразки шлунка і кишківника, шлунково-кишкові кровотечі, психози, симптоми менингізму, ейфорія, депресія, безсоння, стероїдний васкуліт, загострення хронічних інфекцій, в тому числі туберкульозу; приєднання вторинної інфекції, задня субкапсулярна катаракта, глаукома.

Резистентність до ГКС-терапії

Резистентність до ГКС-терапії підрозділяється на абсолютну і відносну.

Абсолютна резистентність означає відсутність будь-якого позитивного ефекту при використанні адекватних доз препаратів і режимів терапії. Відносна резистентність до ГКС-терапії констатується у випадках прогресування або стабілізації процесу при зниженні дози МП до підтримуючої (0,1 мг/кг/добу) при наявності ознак регресії на етапах стартової терапії при використанні спочатку більш високих доз МП.

Можливості ГКС в лікуванні хворих на саркоїдоз легень

В середньому у кожного восьмого хворого на вперше виявлений саркоїдоз II–III стадії (12,4 %) потрібно

призначення альтернативної імуносупресивної терапії в якості стартової в зв'язку з наявністю протипоказань до застосування ГКС. В ході ГКС-терапії потреба в лікуванні імуносупресантами зростає в зв'язку з серйозними побічними діями препарату, а також внаслідок резистентності до ГКС-терапії в середньому до 32,4 %. Тобто кожному третьому пацієнту на різних етапах лікування необхідно призначення імуносупресантів.

Таким чином, ГКС-терапія, проведена протягом не менше 12 міс з досягненням клінічного вилікування, підтвердженого даними КТ, може бути успішно завершена в середньому тільки у 68 % хворих.

ІМУНОСУПРЕСИВНА ТЕРАПІЯ

Імуносупресивна терапія — це лікування, спрямоване на зменшення небажаних імунних реакцій організму, в результаті якого на певний термін досягається зворотне пригнічення імунної відповіді.

Відомі сьогодні імуносупресивні препарати характеризуються різною активністю: м'який імуносупресивний ефект здійснюють нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), гепарин, препарати золота, пеніциліни, похідні 4-амінохіноліну та ін., в зв'язку з чим їх називають «малими» імуносупресантами. Помірний імуносупресивний ефект надають глюкокортикостероїди в середніх дозах. Найбільш потужними імуносупресивними властивостями володіють цитотоксичні препарати, що застосовуються як протипухлинні, зокрема, антиметаболіти та алкілюючі з'єднання, які називають «великими» імуносупресантами.

В лікуванні хворих на саркоїдоз застосовують такі цитотоксичні препарати: азатіоприн, лефлуномід та метотрексат.

Показаннями для призначення імуносупресивної терапії хворих на саркоїдоз є протипоказання, серйозні побічні ефекти і випадки резистентності до ГКС-терапії.

Імуносупресивна терапія хворих з протипоказаннями до призначення ГКС або серйозними побічними ефектами ГКС

Результати порівняльного вивчення ефективності та переносимості азатіоприну, лефлуноміду і метотрексату у хворих на саркоїдоз легень з протипоказаннями до призначення або серйозними побічними ефектами ГКС показали, що використання азатіоприну (50 мг/добу з подальшим підвищенням дози на 25 мг/добу кожні 2 тижні до досягнення максимальної) є малоефективним. Лефлуномід (20 мг/добу), в порівнянні з азатіоприном, більш ефективний — частота регресії саркоїдозу через 3 міс терапії спостерігалася в половині випадків. На відміну від азатіоприну і лефлуноміду, метотрексат (10 мг/тиждень) був ефективним у більшості пацієнтів (74 %).

Метотрексат відрізняється і більш сприятливим профілем безпеки — на відміну від азатіоприну і лефлуноміду, в групі хворих, які приймали метотрексат, серйозних побічних ефектів не спостерігалася.

Отримані результати дають підстави вважати метотрексат препаратом вибору в лікуванні хворих на саркоїдоз легень з протипоказаннями до призначення або серйозними побічними діями ГКС.

Грунтуючись на прийнятному профілі безпеки, метотрексат може призначатися для довготривалого застосування. Після досягнення фази клінічного вилікування терапія метотрексатом в дозі 10 мг/тиждень повинна тривати не менше 6 міс. З огляду на те, що у більшості пацієнтів нормалізація клінічного стану і КТ-даних настає зазвичай через 6 міс лікування, загальна тривалість терапії метотрексатом повинна становити не менше одного року.

У разі метотрексат-індукованих шлунково-кишкових побічних ефектів, в тому числі запалення слизової оболонки, слід розглянути можливість розділення пероральної дози на декілька прийомів за умови, що загальна доза препарату потрапляє протягом 12 годин. В разі стійкої непереносимості слід розглянути можливість парентерального введення або заміни його на альтернативний імуносупресант.

Комбіноване застосування метотрексату і метилпреднізолону у хворих з резистентністю до ГКС-терапії

У пацієнтів з саркоїдозом, резистентним до ГКС, монотерапія метотрексатом в більшості випадків (71 %) є неефективною, що обумовлює необхідність пошуку можливостей комбінованого застосування метотрексату та інших препаратів першої лінії.

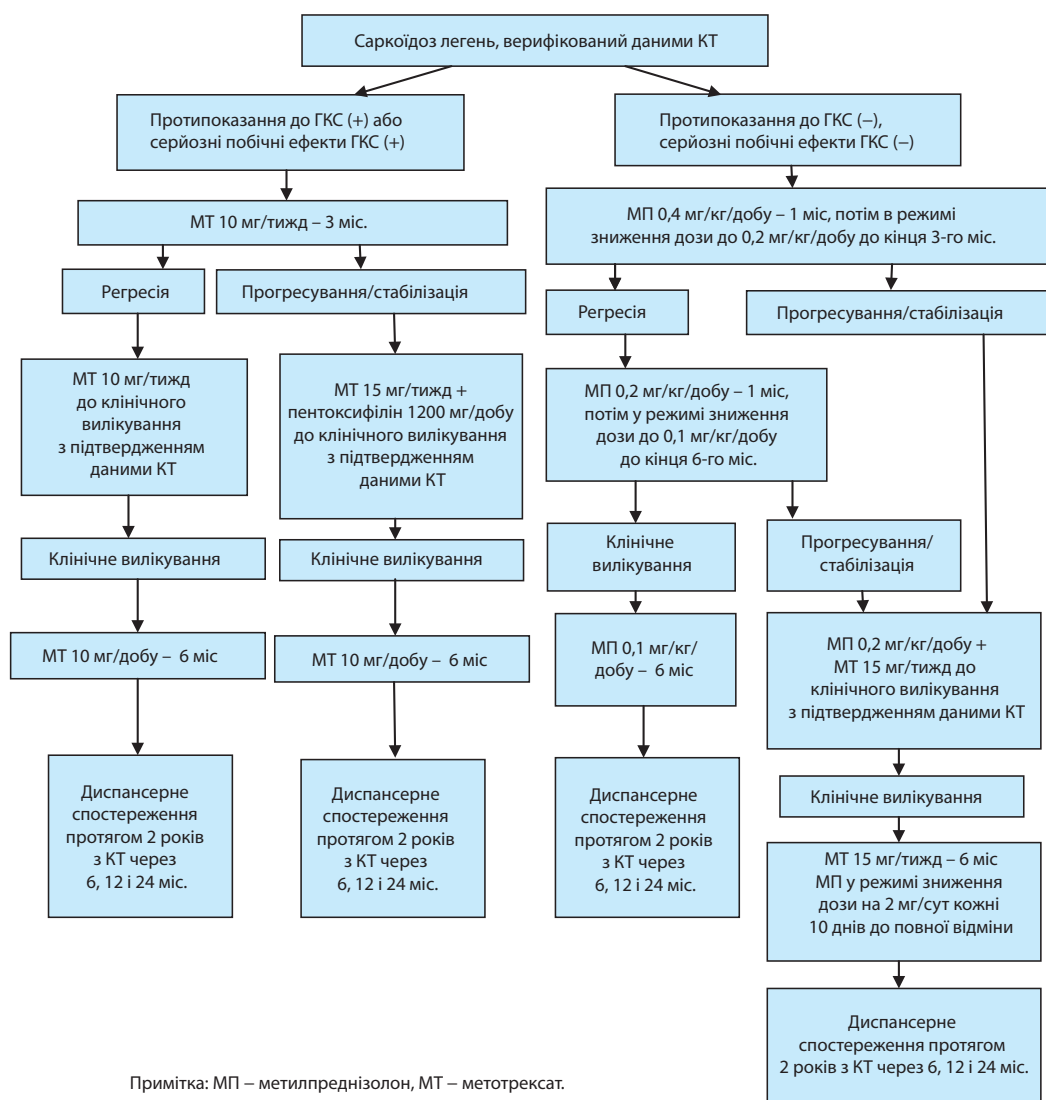
Рекомендації WASOG щодо застосування метотрексату у хворих на саркоїдоз містять відомості про успішне застосування цього препарату в поєднанні з ГКС в низьких дозах. Частково це пояснюється взаємопотенціюючим ефектом препаратів. Це стало передумовою для вивчення можливостей комбінованої терапії метотрексатом і метилпреднізолоном хворих на саркоїдоз з відносною резистентністю до ГКС-терапії, тобто у випадках прогресування або стабілізації процесу при зниженні дози метилпреднізолону з 0,2 мг/кг/добу до підтримуючої (0,1 мг/кг/добу) при наявності ознак регресії на етапах стартової терапії при використанні спочатку більш високих доз.

Проведено вивчення ефективності комбінованої терапії у хворих з відносною резистентністю до попереднього лікування ГКС, у яких прогресування або стабілізація процесу наступила при зниженні лікувальної дози метилпреднізолону до 6–8 мг/добу. Метотрексат застосовували в дозі 10 мг/тиждень, метилпреднізолон — в дозі 0,2 мг/кг/добу, що становить 50 % стартової дози при традиційній ГКС-терапії.

Після досягнення клінічного вилікування з нормалізацією КТ-даних (зазвичай в період від 6 до 12 міс лікування) терапію метотрексатом продовжували протягом 6 міс у дозі 10 мг/тиждень, а лікування метилпреднізолоном — в режимі зниження дози на 2 мг кожні 10 днів до повної відміни.

Результати показали досить високу ефективність комбінованого лікування — у 67 % пацієнтів було досягнуто клінічне вилікування з нормалізацією КТ-даних. Разом з тим у 33 % хворих ефекту від проведеного лікування не спостерігалася, тобто у цих пацієнтів, поряд з відносною резистентністю до ГКС-терапії, відзначалася й резистентність до метотрексату, що є показанням для проведення антицитокінової терапії інфліксимабом.

Алгоритм персоналізованої терапії хворих на саркоїдоз легень

**Інфліксимаб**

За розробку технології отримання моноклональних антитіл Нільс Йерне (Niels Jerne), Георг Келер (Georges Köhler) і Сезар Мільштейн (Cesar Milstein) в 1984 році отримали Нобелівську премію. Це відкриття поклало початок нової ери в створенні діагностичних і лікувальних препаратів.

Інфліксимаб — один з перших препаратів, створених для антицітокінової терапії. Являє собою моноклональні антитіла, спрямовані проти фактора некрозу пухлини- α (ФНП- α). При введенні в організм зв'язується з ФНП- α і блокує його здатність з'єднуватися зі своїм рецептором. Таким чином нейтралізується прозапальний потенціал ФНП- α , бере активну участь у процесах патогенезу саркоїдозу.

Інфліксимаб застосовують у випадках неефективного лікування ГКС і цитотоксичними засобами.

Препарат вводять внутрішньовенно зі швидкістю не більше 2 мл/хв впродовж не менше 2 годин. Разова доза — 3–5 мг/кг. Потім препарат вводять в тій же самій дозі через 2 та 6 тижнів після першого введення

(фаза індукції) і в подальшому кожні 8 тижнів (підтримуюча фаза лікування). Загальна тривалість лікування інфліксимабом визначається темпами регресії захворювання.

У зв'язку з ризиком реактивації латентних інфекцій перед призначенням терапії інфліксимабом необхідно виключити не тільки туберкульоз, але і іншу інфекційну патологію, в тому числі грибову і вірусну (перш за все герпес).

АЛГОРИТМ ПЕРСОНІФІКОВАНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА САРКОЇДОЗ ЛЕГЕНЬ

На основі досвіду застосування глюкокортикостероїдів та імуносупресивних препаратів розроблений представлений нижче алгоритм персоналізованої терапії хворих на саркоїдоз легень, заснований на врахуванні протипоказань до призначення, серйозних побічних ефектів ГКС і резистентності до ГКС-терапії. Застосування даного алгоритму терапії дозволяє досягти клінічного лікування у абсолютної більшості хворих на саркоїдоз легень.