

Г. Л. Гуменюк, Е. А. Меренкова
ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОТРЕКСАТА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ
САРКОИДОЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

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

ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОТРЕКСАТУ У ЛІКУВАННІ
ХВОРИХ НА САРКОЇДОЗ ОРГАНІВ ДИХАННЯ

Г. Л. Гуменюк, Е. О. Меренкова

Резюме

Системні глюкокортикостероїди (ГКС) до теперішнього часу залишаються основними препаратами в лікуванні саркоїдозу. У випадках резистентності, наявності протипоказань або серйозних побічних ефектів ГКС-терапії призначаються препарати другої лінії, основне місце серед яких займають імуносупресанти — метотрексат, азатиоприн і лефлуномід.

Мета дослідження: провести порівняльне вивчення ефективності застосування метотрексату у хворих з протипоказаннями до застосування ГКС і у пацієнтів з резистентністю до ГКС-терапії.

Матеріал і методи. Обстежено 12 хворих на саркоїдоз органів дихання II стадії з протипоказаннями до застосування або побічними ефектами ГКС і 8 пацієнтів з резистентністю до ГКС-терапії. Метотрексат застосовували в дозі 10 мг 1 раз на тиждень у поєднанні з фолієвою кислотою по 5 мг на тиждень.

Результати та висновки. У хворих з протипоказаннями чи серйозними побічними ефектами ГКС-терапії застосування метотрексату дозволило досягти регресії процесу в 10 з 12 випадків.

У пацієнтів з саркоїдозом, резистентним до ГКС, монотерапія метотрексатом у більшості випадків (у 7 з 8 хворих) була неефективною, що обумовлює необхідність вивчення можливостей комбіновано-го лікування метотрексатом з іншими препаратами першої лінії.

Укр. пульмонол. журнал. 2016, № 2, С. 29–32.

Гуменюк Галина Львовна

*ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»,
Кандидат мед. наук*

10, ул. Н. Амосова, Киев, 03680, Украина

Тел./факс: 380 44 2756242, gumenuk@ifp.kiev.ua

PERSPECTIVES OF METHOTREXATE USE IN TREATMENT
OF PULMONARY SARCOIDOSIS PATIENTS

G. L. Gumenuk, E. A. Merenkova

Abstract

Currently systemic glucocorticosteroids (GCS) remain the major medication in management of sarcoidosis. In cases of GCS resistance, contraindications or serious adverse reactions the second-line drugs are indicated, represented mainly by methotrexate, azathioprine and leflunomid.

The *aim* was to compare the efficacy of methotrexate in patients with GCS contraindications and in GCS-resistant patients.

Materials and methods. Patients with pulmonary stage II sarcoidosis (12 with GCS contraindications and 8 with GCS-resistance) were enrolled. Methotrexate was administered 10 mg once a week in combination with folic acid 5 mg once a week.

Results. In patients with contraindications and GCS serious adverse reactions methotrexate helped to achieve regression in 10 out of 12 cases.

In GCS-resistant sarcoidosis patients methotrexate monotherapy was mostly ineffective (7 out of 8 cases). This finding suggests further evaluation of methotrexate use in combination with other first line drugs.

Ukr. Pulmonol. J. 2016; 2:29–32.

Galyna L. Gumenuk

SO "National institute of phthisiology and pulmonology named after F. G. Yanovskyi NAMS of Ukraine"

Senior research assistant, PhD

10, M. Amosova str., 03680, Kyiv, Ukraine

Tel./Fax: 380 44 2756242, gumenuk@ifp.kiev.ua

Системные глюкокортикостероиды (ГКС) до настоящего времени остаются основными препаратами в лечении саркоидоза [1, 2]. Их эффективность доказана в нескольких рандомизированных исследованиях [3, 4], результаты которых свидетельствовали о положительной динамике клинических и рентгенологических симптомов саркоидоза, улучшении показателей легочной вентиляции и диффузии под влиянием ГКС. В среднем около 50 % больных саркоидозом (от 30 до 80 %) принимают лечение с использованием ГКС [5, 6].

Однако у двух категорий пациентов проведение ГКС-терапии является невозможным. К первой из них относятся больные с резистентностью к ГКС, ко второй — пациенты с наличием противопоказаний к лечению ГКС или с серьезными побочными действиями ГКС-терапии [7].

В случаях резистентности, наличии противопоказаний или серьезных побочных эффектов ГКС-терапии назначаются препараты второй линии, основное место среди которых занимают иммуносупрессанты — метотрексат, азатиоприн и лефлуномид [7].

Работы по изучению иммуносупрессантов в лечении больных саркоидозом органов дыхания немногочисленны, проведено только одно рандомизированное исследование эффективности метотрексата на малочисленной группе больных (24 чел.) [8]. 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 [9].

Цель исследования: провести сравнительное изучение эффективности применения метотрексата у больных с противопоказаниями к применению ГКС и у пациентов с резистентностью к ГКС-терапии.

Материал и методы исследования

Обследованы 20 пациентов с саркоидозом органов дыхания II стадии — 13 женщин и 7 мужчин в возрасте от 26 до 57 лет. Пациенты были распределены на две группы: первую (12 чел.) составили больные с наличием противопоказаний к назначению ГКС, а также пациенты, у которых развились выраженные побочные эффекты ГКС-терапии; вторую группу (8 чел.) — больные с резистентностью к ГКС-терапии.

Всем пациентам был назначен метотрексат в дозе 10 мг 1 раз в неделю. Для снижения вероятности побочных эффектов применяли фолиевую кислоту 5 мг в неделю. Перед началом терапии и ежемесячно в процессе терапии проводили общий анализ крови, определяли концентрацию АСТ, АЛТ, общий и прямой билирубин, креатинин.

Результаты лечения оценивали, с учетом клинических и функциональных данных, по результатам компьютерной томографии, которую проводили перед началом терапии, через 3 и 6 месяцев лечебного периода. На каждом визите проводили клиническое обследование, спирометрию, контролировали развитие возможных побочных эффектов терапии.

Результаты и их обсуждение

В таблице 1 представлены результаты лечения больных первой группы.

Таблица 1

Результаты терапии метотрексатом больных с противопоказаниями или серьезными побочными эффектами ГКС-терапии (n = 12)

Результаты лечения	Через 3 міс терапії	Через 6 міс терапії
Регресія	6	10
Стабілізація	6	2
Прогрессування	–	–

Как видно из таблицы, через три месяца терапии метотрексатом у половины (6) больных наблюдались признаки регрессии патологического процесса в легких. После 6 месяцев терапии регрессия заболевания отмечалась у большинства пациентов (10). У двух исследуемых признаков улучшения не наблюдалось. Этим пациентам в дальнейшем к лечению метотрексатом был добавлен препарат первой линии пентоксифиллин. Прогрессирования на фоне лечения метотрексатом у данной группы больных не отмечалось.

Побочных эффектов у 10 пациентов не было, у двух больных отмечали повышение уровня концентрации АСТ, АЛТ. У одного пациента повышение было транзиторным (1 месяц) и незначительным (АСТ до 43 Ед/л при норме 0–40 Ед/л); метотрексат принимал в прежней дозе без перерывов. Во втором случае повышение было значительным (АСТ – 123 Ед/л, АЛТ — 170 ЕД/л). При этом, по данным КТ ОГП, наблюдалась выраженная положительная динамика. Было принято решение о снижении дозы метотрексата до 5 мг в неделю.

Результаты лечения больных второй группы представлены в таблице 2.

Таблица 2

Результаты терапии метотрексатом больных с резистентностью к ГКС-терапии (n = 8)

Результаты лечения	Через 3 місяця терапії	Через 6 місяців терапії
Регресія	1	1
Стабілізація	7	6
Прогрессування	–	1

Как видно из таблицы, через три месяца терапии метотрексатом у 1 пациента наблюдалась регрессия

саркоидоза, положительная динамика сохранялась и на третьем визите (6 мес). У 7 больных изменений в течении патологического процесса в легких не наблюдалось. После 6 месяцев терапии у 6 из 7 пациентов со стабильным течением признаков улучшения не было, а у одного пациента выявлено прогрессирование процесса на фоне лечения метотрексатом.

Побочных эффектов у 7 пациентов не наблюдалось. У одной пациентки наблюдалась выраженная общая слабость, периодически — диарея.

У 7 пациентов с неудовлетворительными результатами лечения был проведен ретроспективный анализ динамики заболевания в процессе ГКС-терапии. У 3 пациентов патологические изменения в легких сохранялись стабильными на протяжении 6 мес лечения метилпреднизолоном, то есть отсутствовал ответ на ГКС-терапию и в первые 3 мес лечения, когда препарат применялся в достаточно высокой дозе (0,4 мг/кг). Этим пациентам дальнейшее лечение метотрексатом было продолжено в комбинации с препаратом первой линии пентоксифиллином в суточной дозе 1200 мг.

У 4 пациентов после 3 мес лечения метилпреднизолоном (по 0,4 мг/сут на протяжении 4 нед с последующим снижением дозы до 0,2 мг/сут к концу третьего месяца) наблюдалась регрессия процесса, прогрессирование наступило при переходе на поддерживающую дозу (0,1 мг/сут). В связи с этим дальнейшее лечение пациентов с первоначальным положительным ответом на ГКС-терапию проводилось с использованием метотрексата в прежней дозе в комбинации с метилпреднизолоном в дозе 0,2 мг/сут.

Ниже приведено описание случая эффективной терапии метотрексатом больной, у которой применение метилпреднизолона стало невозможным в связи с серьезным побочным эффектом препарата.

Клинический случай

Пациентка, Ш., 1959 г рождения, направлена на консультацию с жалобами на сухой, приступообразный кашель, одышку при физической нагрузке (подъем вверх по лестнице на 3-й этаж), потливость, повышенную утомляемость, общую слабость.

Шесть недель назад у пациентки появился сухой, приступообразный кашель. Постепенно больная отмечала ухудшение самочувствия: кашель стал беспокоить чаще, появилась одышка при физической нагрузке. Обратилась к участковому терапевту, который направил в стационар. Диагноз при поступлении — пневмония. Лечилась цефтриаксоном в/м 10 дней. Положительной клинической и рентгенологической динамики не было. Пациентку направили в областной противотуберкулезный диспансер, где была проведена компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) органов грудной полости — заключение: КТ-признаки саркоидоза легких. Пациентка направлена в НИФП НАМНУ для подтверждения диагноза и назначения терапии. Больная была госпитализирована.

Общее состояние пациентки удовлетворительное. Кожа и видимые слизистые оболочки бледно-розовые, без высыпаний. Периферические лимфатические узлы не

увеличены. Температура тела — 36,6 °С. ЧД — 17 в мин. ЧСС — 90 в мин. АД — 110/70 мм рт. ст. Дыхание жесткое, единичные сухие хрипы в нижних отделах легких, билатерально. Тоны сердца ритмичные, звучные. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень не увеличена, край безболезненный при пальпации. Отеков нет.

КТВР: билатерально в легких, преимущественно в средних отделах, базальных сегментах нижних долей определяется мелкоузловая диссеминация, местами сливного характера на фоне усиленного сетчато деформированного легочного рисунка за счет уплотнения междольковых перегородок. Трахея, главные бронхи проходимы. Увеличены внутригрудные лимфатические узлы: паратрахеальной группы до 1,1 см в диаметре, бронхопупмональной группы до 1,8 см. В плевральной полости жидкости нет. Сердце, сосуды — без особенностей. Заключение: КТ-признаки саркоидоза II стадии.

Бодиплетизмография: TLC — 94,1 %, RV — 84,6 %, RV/TLC — 87,5 %, VC — 103,8 %, FEV₁ — 91,3 %, FVC — 99,5 %, FEV₁/FVC — 78,1 %. Вентиляционная функция легких не нарушена.

Результаты клинических и биохимических анализов крови без особенностей. СОЭ не увеличена.

Кальций крови — 1,32 ммоль/л (норма 1,19 — 1,31 ммоль/л).

Газовый состав крови: PaO₂ — 68 мм рт. ст., PaCO₂ — 36 мм рт. ст., SaO₂ — 93 %.

Больной установлен клинический диагноз: Саркоидоз органов дыхания, впервые выявленный, II стадия, ЛН I степени.

Назначено лечение: метилпреднизолон 24 мг в сутки в течение 1 месяца с постепенным снижением дозы по 2 мг в 10 дней до 12 мг в сутки. Повторная консультация в НИФП и КТВР через 3 месяца.

Визит 2. Больная отметила улучшение самочувствия: уменьшилась одышка, кашель. Однако появились боли в тазобедренных суставах при физической нагрузке.

Температура тела — 36,7° С. ЧДД — 15 в мин. ЧСС — 90 в мин. АД — 110/75 мм рт. ст. Дыхание везикулярное. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень не увеличена, отеков нет.

КТВР: по сравнению с данными предыдущего КТ-исследования отмечается положительная динамика процесса — билатерально в легких значительное рассасывание узелковой диссеминации, уменьшение размеров внутригрудных лимфатических узлов (рис. 1).

Пациентка была направлена в Институт травматологии и ортопедии, где проведена денситометрия. Заключение: по данным рентгенологической денситометрии минеральная плотность костной ткани зоны тел позвонков L1–L4 снижена в пределах остеопороза тяжелой степени. Минеральная плотность костной ткани зоны проксимального отдела бедренных костей снижена в пределах остеопении. Рекомендована консультация эндокринолога.

Заключение эндокринолога: Остеопороз системный на фоне глюкокортикостероидной терапии. Рекомендовано: кальцеин-адванс по 1 таб. в сутки постоянно; акласта в/в 1 раз в год.

Рекомендовано постепенно снижать дозу метилпреднизолона по 2 мг в 2 недели до 4 мг в сутки. Повторная консультация в НИФП и КТВР через 3 месяца.

Визит состоялся через 3 месяца. Больная отметила улучшение самочувствия: уменьшилась одышка — появляется при подъеме на 4-ый этаж, боль в тазобедренных суставах значительно уменьшилась.

КТВР: в сравнении с предыдущим КТ-исследованием рентген-картина стабильная.

Диагноз: Саркоидоз органов дыхания, II стадия, фаза стабилизации.

Рекомендовано продолжить терапию метилпреднизолоном по 2 мг в сутки, препараты кальция. Повторная консультация — через 3 месяца.

Визит 4 (9 месяцев от начала лечения). На момент осмотра жалоб не предъявляет. Данные физикального обследования прежние.

КТВР: в сравнении с КТ-исследованием на третьем визите — прогрессирование процесса: билатерально в средних легочных полях увеличение количества мелкоузловой диссеминации на фоне ретикулярных изменений. Увеличены внутригрудные лимфатические узлы паратрахеальных, парааортальных групп — до 1,0 см, бронхопупмональных групп — до 1,5 см (рис. 2).

Диагноз: Саркоидоз органов дыхания, II стадия, фаза прогрессирования.

Так как на фоне лечения метилпреднизолоном развился серьезный побочный эффект — системный остеопороз, дальнейшее лечение с применением глюкокортикостероидов противопоказано. Больной был реко-

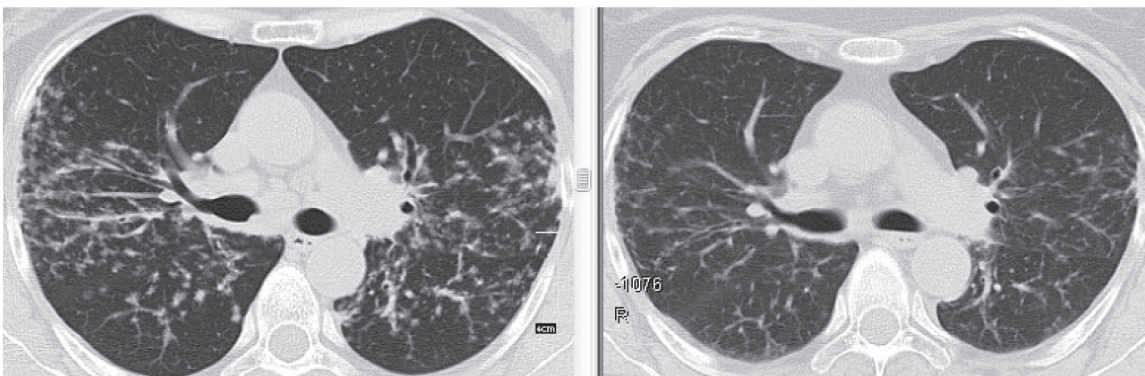


Рис. 1. КТВР больной Ш., саркоидоз органов дыхания II стадии; слева — до лечения, справа — через 3 мес терапии метилпреднизолоном: значительное уменьшение мелкоузловой диссеминации и ретикулярных изменений в паренхиме легких.

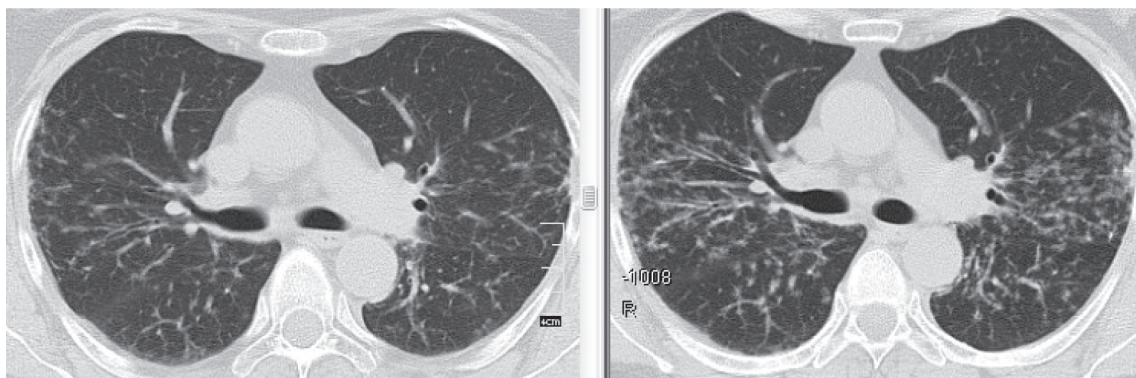


Рис. 2. КТВР больной Ш., саркоидоз органов дыхания II стадии; слева — на визите 3, справа — на визите 4: прогрессирующие саркоидоза при снижении дозы метилпреднизолона до 2 мг/сут.

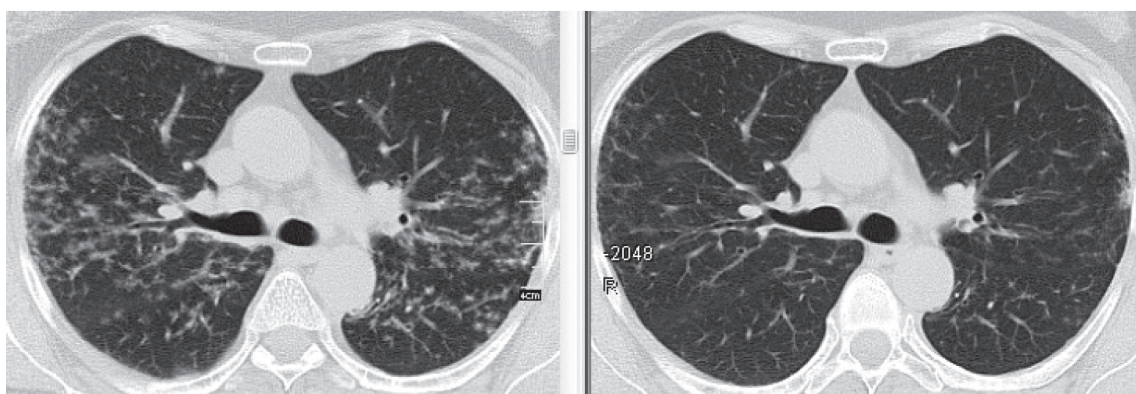


Рис. 3. КТВР3 больной Ш., саркоидоз органов дыхания II стадии; слева — до лечения метотрексатом, справа — через 6 месяцев терапии метотрексатом: почти полное исчезновение узелковой диссеминации в легких.

мендован препарат второй линии терапии саркоидоза метотрексат по 10 мг 1 раз в неделю, фолиевая кислота 5 мг 1 раз в неделю с контролем уровня АЛТ и АСТ, креатинина, проведением общего анализа крови каждые 4 недели. Повторная консультация через 3 месяца.

Через три месяца общее самочувствие удовлетворительное. Переносимость терапии хорошая. Одышку отмечает при подъеме по лестнице на 5-й этаж. Ежемесячно проводила контроль показателей функции печени, почек, общий анализ крови: без отклонений от нормы.

По данным КТВР — положительная динамика.

Клинический диагноз: Саркоидоз органов дыхания, II стадия, фаза начальной регрессии

Пациентке было рекомендовано продолжить терапию метотрексатом в прежнем режиме.

Через 6 месяцев общее состояние удовлетворительное. Жалоб на момент осмотра нет. Ежемесячно проводила контроль показателей функции печени, почек, общий анализ крови. Отмечается значительное повыше-

ние АЛТ до 196,66 Ед/л. Остальные показатели в пределах нормы.

КТВР: выраженная положительная динамика (рис. 3).

Клинический диагноз: Саркоидоз органов дыхания, II стадия, фаза регрессии.

В связи с повышением уровня АЛТ более чем в три раза доза метотрексата была уменьшена до 5 мг в неделю, наблюдение пациентки продолжается.

Выводы

У больных с противопоказаниями или серьезными побочными эффектами ГКС-терапии применение метотрексата позволило достичь регрессии процесса в 10 из 12 случаев.

У пациентов с саркоидозом, резистентным к ГКС, монотерапия метотрексатом в большинстве случаев была неэффективной, что обуславливает необходимость изучения возможностей комбинированного лечения метотрексатом с другими препаратами первой линии.

ЛИТЕРАТУРА

- Baughman, R. P. The Treatment of Pulmonary Sarcoidosis [Text] / R. P. Baughman, M. Drent // Pulmonary sarcoidosis. M. A. Judson Editor. — Humana Press — brand of Springer, 2014. — P. 41–64.
- Schutt, A. C. Pharmacotherapy for pulmonary sarcoidosis: a Delphi consensus study [Text] / A. C. Schutt, W. M. Bullington, M. A. Judson // Respir. Med. — 2010. — Vol. 104(5). — P. 717–723.
- Gibson, G. J. British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long term corticosteroid treatment [Text] / G. J. Gibson, R. J. Prescott, M. F. Muers et al. // Thoracs. — 1996. — Vol. 51. — P. 238–247.
- Pietinalho, A. The Finish Pulmonary Sarcoidosis Study Group. Early treatment of study II sarcoidosis improves 5-year pulmonary function [Text] / A. Pietinalho, P. Tukiainen, T. Haahtela et

REFERENCES

- Judson MA, Baughman RP, Drent M. The Treatment of Pulmonary Sarcoidosis. Pulmonary sarcoidosis. Humana Press — brand of Springer. 2014;41–64.
- Schutt AC, Bullington WM, Judson MA. Pharmacotherapy for pulmonary sarcoidosis: a Delphi consensus study. Respir. Med. 2010;104(5):717–723.
- Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF, et al. British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long term corticosteroid treatment. Thoracs. 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.

- al. // *Chest*. — 2002. — Vol. 121. — P. 24–31.
5. Baughman, R. P. Presenting characteristics as predictors of duration of treatment of sarcoidosis [Text] / R. P. Baughman, M. A. Judson, A. Teirstein et al. // *QJM*. — 2006. — Vol. 99. — P. 307–315.
 6. Rizzato, G. The late follow-up of chronic sarcoid patients previously treated with corticosteroids [Text] / G. Rizzato, L. Montemurro, P. Colombo // *Sarcoidosis*. — 1998. — Vol. 15. — P. 52–58.
 7. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз» [Текст] / Наказ МОЗ України № 634 від 08.09.2014.
 8. Baughman, R. P. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of double blind, randomized trial [Text] / R. P. Baugman, D. B. Winget, E. E. Lower // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* — 2000. — Vol. 17. — P. 60–66.
 9. Cremers, J.P. 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 [Text] / J. P. Cremers, M. Drent, A. Bast et al. // *Curr. Opin. Pulm. Med.* — 2013. — Vol. 19. — P. 545–561.
 5. Baughman RP, Judson MA, Teirstein A, et al. Presenting characteristics as predictors of duration of treatment of sarcoidosis. *QJM*. 2006;99:307–315.
 6. Rizzato G, Montemurro L, Colombo P. The late follow-up of chronic sarcoid patients previously treated with corticosteroids. *Sarcoidosis*. 1998;15:52–58.
 7. *Unifikovanyy klinichnyy protokol pryvynnoyi, vtorynnoyi (spetsializovannoyi) ta tretynnoyi (vysokospetsializovannoyi) medychnoyi dopomogy «Sarkoyidoz»*. Nakaz MOZ Ukrainy № 634 vid 08.09.2014 (Unified clinical protocols of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care «Sarcoidosis»). Decree of MOH of Ukraine № 634 from 09.08.2014).
 8. 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.
 9. 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.