

Е. А. Меренкова
ПРЕПАРАТЫ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ
БОЛЬНЫХ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

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

**ПРЕПАРАТИ ІМУНОСУПРЕСИВНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ
 НА ІНТЕРСТИЦІАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ**

Е. О. Меренкова

Резюме

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'яку імуносупресивну дію спричиняють нестероїдні протизапальні засоби, гепарин, препарати золота, пеніциліни, продукти 4-амінохіноліну та ін., в зв'язку з чим їх називають "малими" імуносупресантами. Помірним імуносупресивним ефектом володіють глюкокортикостероїди в середніх дозах. Найбільш потужними імуносупресивними властивостями володіють цитотоксичні препарати, що застосовуються як протипухлинні, зокрема, антиметаболіти та алкіліруючі сполуки, антилімфоцитарні і моноклональні антитіла, деякі антибіотики та ін., які називають "великими" імуносупресантами.

Глюкокортикостероїди є основними препаратами в лікуванні цілої низки інтерстиціальних захворювань легень, серед яких — ідіопатичні інтерстиціальні пневмонії, саркоїдоз легень, Лангерганс-клітинний гістіоцитоз легень, грануломатоз із поліангіітом (Вегенера), еозинофільний грануломатоз із поліангіітом (Черджа-Стросса), гіперсенситивний пневмоніт, токсичні (в тому числі індуковані лікарськими препаратами) пневмоніти, синдром Гудпасчера, легеневі еозинофілії, інтерстиціальні ураження легень при дифузних захворюваннях сполучної тканини.

Разом з тим у багатьох хворих спостерігається резистентність до глюкокортикостероїдів, що обумовлює необхідність імуносупресивної терапії.

У статті наведені результати аналізу літератури, з метою представити загальну характеристику препаратів, які використовуються для імуносупресивної терапії інтерстиціальних захворювань легень, відомості про механізми їх дії та побічні ефекти.

Ключові слова: імуносупресанти, інтерстиціальні захворювання легень, лікування.

Укр. пульмонол. журнал. 2018, № 1, С. 33–38.

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

**IMMUNOSUPPRESSANTS IN MANAGEMENT
 OF INTERSTITIAL LUNG DISEASES**

E. O. Merenkova

Abstract

Immunosuppressive therapy is a treatment aimed on the limitation of immune response of the human body, resulted in temporary reversible immunity suppression.

Widely used at present time immunosuppressive medicines exhibit different activity. Mild immunosuppressive effect is a predominant feature of non-steroid anti-inflammatory agents, heparin, gold, penicillins, 4-aminochinolone derivatives and others so called «smooth» immunosuppressants. Moderate immunosuppressive effect is associated with corticosteroids, used in moderate doses. The cytotoxic drugs, used for treatment of neoplasms, such as antimetabolites, alkylating compounds, antilymphocytic and monoclonal antibodies, some antibiotics, have most powerful immunosuppressive activity. They are also called «great» immunosuppressants.

Glucocorticosteroids are basic drugs for management of the number of interstitial lung diseases, including such conditions as idiopathic interstitial pneumonia, pulmonary sarcoidosis, Langerhans cell histiocytosis, granulomatosis with polyangiitis (Wegener's syndrome), eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Straus' syndrome), hypersensitive pneumonitis, toxic (including drug toxicity) pneumonitis, Goodpasture's syndrome, lung eosinophilic syndromes, lung involvement in connective tissue diseases.

At the same time a resistance to glucocorticosteroids is observed quite often, which determines the necessity of initiation of immunosuppressive therapy.

Current article contains a literature review data, which give a general characteristics of drugs, used for immunosuppressive therapy of patients with interstitial lung diseases, describing their mechanism of action and adverse reactions.

Key words: immunosuppressants, interstitial lung diseases, , therapy.

Ukr. Pulmonol. J. 2018; 1:33–38.

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

Имуносупрессивная терапия — это лечение, направленное на подавление нежелательных иммунных реакций организма, в результате которого на определенный срок достигается обратимое угнетение иммунного ответа.

К группе иммуносупрессантов относятся лекарственные препараты разных фармакологических групп, которые подавляют реакции иммунитета через опосредованное угнетение функции клеток иммунокомпетентной системы. Эти средства применяют для лечения тяжелых гипериммунных заболеваний и угнетения реакции отторжения трансплантата, а также для ослабления воспалительных процессов неопределенной этиологии [1].

Известные сегодня иммуносупрессивные препараты характеризуются разной активностью: мягкое иммуносупрессивное действие оказывают нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), гепарин, препараты золота, пенициллины, производные 4-аминохинолина и др., в связи с чем их называют "малыми" иммуносупрессантами. Умеренный иммуносупрессивный эффект оказывают глюкокортикостероиды в средних дозах. Наиболее мощными иммуносупрессивными свойствами обладают цитотоксические средства — препараты, применяемые как противоопухолевые, в частности, антиметаболиты и алкилирующие соединения, антилимфоцитарные и моноклональные антитела, некоторые антибиотики и др., которые называют "большими" иммуносупрессантами.

Глюкокортикостероиды являются основными препаратами в лечении целого ряда интерстициальных заболеваний легких, в числе которых — идиопатические интерстициальные пневмонии, саркоидоз легких, Лангерганс-клеточный гистиоцитоз легких, гранулематоз с полиангиитом (Вегенера), эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Чердж-Стросса), гиперсенситивный пневмонит, токсические (в том числе лекарственно-индуцированные) пневмониты, синдром Гудпасчера, легочные эозинофилии, интерстициальные поражения легких при диффузных заболеваниях соединительной ткани.

Вместе с тем у многих больных наблюдается резистентность к глюкокортикостероидам, что обуславливает необходимость иммуносупрессивной терапии [2].

В статье даны результаты анализа литературы с целью представить общую характеристику препаратов, используемых для иммуносупрессивной терапии интерстициальных заболеваний легких, сведения о механизмах их действия и побочных эффектах.

В таблице 1 приведена классификация противоопухолевых препаратов и цитокинов, предложенная ВОЗ.

При заболеваниях легких применяют следующие цитотоксические средства: азатиоприн, лефлуномид, метотрексат, циклофосфамид и моноклональные антитела.

Азатиоприн

Азатиоприн является структурным аналогом (анти-метаболитом) пуриновых оснований (аденина, гипоксантина и гуанина), входящих в состав нуклеиновых кислот (ДНК и РНК). Он блокирует их сульфгидрильные группы и нарушает биосинтез нуклеотидов, в результате угнетает пролиферацию клеток, участвующих в иммунном ответе [1].

Иммуносупрессивное действие включает гипоплазию лимфоидной ткани, снижение количества Т-лимфоцитов, нарушение синтеза иммуноглобулинов, появление в крови атипичных фагоцитов, что в конечном итоге приводит к подавлению клеточно-опосредованных реакций гиперчувствительности. Предполагается, что противовоспалительное действие обусловлено подавлением медиаторов, в норме выделяемых гранулоцитами.

В контролируемых клинических исследованиях была показана эффективность применения азатиоприна в сочетании с глюкокортикостероидами в лечении интерстициальных поражений легких при заболеваниях соединительной ткани [3].

Однако проведенное недавно исследование по изучению эффективности азатиоприна в сочетании с N-ацетилцистеином у больных идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ) по сравнению с группами пациентов, получавших плацебо или монотерапию N-ацетилцистеином, показало значительную смертность и высокий риск госпитализаций пациентов с ИЛФ, получавших комбинированную терапию [4]. Исследование было досрочно прекращено, его результаты поставили под сомнение целесообразность применения азатиоприна у больных ИЛФ. Возможно, лечение азатиоприном может представлять собой аналогичный риск и для пациентов с интерстициальными поражениями легких при заболе-

Классификация противоопухолевых препаратов и цитокинов (ВОЗ)

I. Алкилирующие препараты	
1. Алкилсульфонаты	бусульфан, треосульфан
2. Этиленимины	тиотепа
3. Производные нитрозо-мочевины	кармустин, ломустин, мустофоран, нимустин, стрептозоцин
4. Хлорэтиламины	бендамустин, хлорамбуцил, циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан, трофосфамид
II. Антиметаболиты	
1. Антагонисты фолиевой кислоты	метотрексат, ралитрексед
2. Антагонисты пурина	кладрибин, флударабин, 6-меркаптопурин, пентостатин, тиогуанин
3. Антагонисты пиримидина	цитарабин, 5-фторурацил, капецитабин, гемцитабин
III. Алкалоиды растительного происхождения	
1. Подофиллотоксины	этопозид, тенипозид
2. Таксаны	доцетаксел, паклитаксел
3. Винка-алкалоиды	винкристин, винбластин, виндезин, винорельбин
IV. Противоопухолевые антибиотики	
1. Антрациклины	даунорубин, доксорубин, эпирубицин, идарубин, митоксантрон
2. Другие противоопухолевые антибиотики	блеомицин, дактиномицин, митомицин, пликамицин
V. Другие цитотоксические средства	
1. Производные платины	карбоплатин, цисплатин, оксалиплатин
2. Производные камптотецина	иринотекан, топотекан
3. Другие	альтретамин, амсакрин, L-аспарагиназа, дакарбазин, эстрамустин, гидроксикарбамид, прокарбазин, темозоломид
VI. Моноклональные антитела	
Инфликсимаб, эдэрколомаб, ритуксимаб, трастузумаб и др.	
VII. Гормоны	
1. Антиандрогены	бикалутамид, ципротерона ацетат, флутамид
2. Антиэстрогены	тамоксифен, торемифен, дролоксифен
3. Ингибиторы ароматазы	форместан, анастрозол, экземестан
4. Прогестины	медроксипрогестерона ацетат, мегестрола ацетат
5. Агонисты LH-RH	бусерелин, гoserелин, лейпролеина ацетат, трипторелин
6. Эстрогены	фосфэстрол, полиэстрадиол
VIII. Цитокины	
1. Факторы роста	филграстим, ленограстим, молграмостим, эритропоэтин, тромбopoэтин
2. Интерфероны	α-интерфероны, β-интерфероны, γ-интерфероны
3. Интерлейкины	интерлейкин-2, интерлейкин-3, интерлейкин-11

ваниях соединительной ткани.

В настоящее время установлено, что азатиоприн метилируется в эритроцитах печени с помощью фермента метилтрансферазы. Приблизительно у 1 из 300 человек этот фермент отсутствует, что представляет риск развития тяжелой миелосупрессии в результате применения азатиоприна. Поэтому считается целесообразным оценить уровень фермента метилтрансферазы до начала лечения азатиоприном.

Побочные реакции возникают в среднем у 19 % пациентов, принимающих азатиоприн [5]. Наиболее

частыми являются побочные реакции со стороны системы кроветворения: миелодепрессия (лейкопения, тромбоцитопения, анемия), мегалобластный эритропоэз и макроцитоз.

При лечении азатиоприном возможны также: тошнота, снижение аппетита, рвота, диарея, боль в животе, нарушение функции печени (гипербилирубинемия, повышение активности печеночных трансаминаз и щелочной фосфатазы), холестатический гепатит, эрозивно-язвенные поражения полости рта и губ; артралгии, алопеция, головокружение, аллергия, оппортунистические инфекции и панкреатит, повышенный риск развития злокачественных новообразований, особенно лимфомы [6].

При назначении азатиоприна необходимо проводить общий анализ крови и тестирование функции печени каждые 2 недели в течение первого месяца, затем каждые 4 недели на протяжении лечения. Препарат назначают в дозе 50 мг/сут, постепенно повышая её до лечебной (2 мг/кг массы тела).

Метотрексат

Метотрексат также относится к антиметаболитам. Препарат является антагонистом фолиевой кислоты, ингибируя фермент дигидрофолатредуктазу, который необходим для синтеза ДНК. Он является фазоспецифическим веществом, основное действие которого направлено на S-фазу митоза клеток. Поэтому наиболее эффективно он действует на активно пролиферирующие ткани, такие как злокачественные клетки, костный мозг, клетки плода, эпителий кожи, слизистой оболочки ротовой полости и кишечника, а также клетки мочевого пузыря. Поскольку пролиферация злокачественных клеток выше, чем у большинства нормальных клеток, метотрексат может замедлять пролиферацию злокачественных клеток, не вызывая при этом необратимых поражений нормальной ткани [1, 2].

Метотрексат также обладает иммуносупрессивным свойством, которое обусловлено его способностью подавлять деление лимфоцитов. Низкие дозы метотрексата ингибируют синтез цитокинов альвеолярными макрофагами и подавляют пролиферацию фибробластов, проявляя тем самым противовоспалительное действие [7, 8].

Основными показаниями для назначения метотрексата являются неопластические заболевания. Кроме того, доказана эффективность метотрексата в лечении больных с такими системными заболеваниями, как ревматоидный артрит, гранулематоз Вегенера, различные аутоиммунные болезни и саркоидоз [9, 10].

При саркоидозе легких оптимальная недельная доза метотрексата составляет 7,5–15 мг. Не следует превышать максимальную дозу 20 мг. Если после 8 недель лечения максимальной дозой эффекта нет, метотрексат следует отменить. В случае достижения терапевтического эффекта продолжают лечение в минимальных эффективных дозах.

Наиболее распространенные побочные действия метотрексата – лейкопения и тромбоцитопения, а также повреждение слизистой оболочки рта (язвенный стома-

тит), тошнота и другие желудочно-кишечные расстройства. Эти побочные реакции обычно обратимы и исчезают примерно через 2 недели после снижения дозы метотрексата или увеличения интервала между приемами и/или применения фолината кальция. К другим часто возникающим побочным реакциям относятся недомогание, повышенная утомляемость, приступы холода и жара, головокружение и снижение иммунитета [11].

Наиболее серьезными побочными эффектами метотрексата являются угнетение костного мозга, гепатотоксичность и пневмонит.

Умеренное повышение активности АлАТ и АсАТ встречается у 30 % больных, получающих метотрексат [9]. Они могут нормализоваться без прекращения лечения. Для уменьшения гепатотоксического действия рекомендуется снизить дозу препарата [12]. Метотрексат противопоказан при уровне билирубина > 85 мкмоль/л. Во время лечения каждые 6–8 недель следует измерять активность трансаминаз [12, 13].

Серьезная цитопения у больных, получающих низкие дозы метотрексата, бывает редко [13]. Цитотоксический эффект на костный мозг более выражен у больных с сопутствующей почечной недостаточностью, предшествующей анемией, у пациентов, принимающих НПВС, при низком уровне фолатов в крови, неадекватном резерве костного мозга.

Анализ крови с лейкоцитарной формулой и подсчетом тромбоцитов следует проводить в течение первых 2-х недель от начала лечения метотрексатом, каждые 4–8 недель в течение первых 6 месяцев терапии и, как минимум, каждые 2–3 месяца при продолжении лечения.

Метотрексат вызывает побочные реакции чаще всего при высоких и часто повторяющихся дозах. Добавление фолиевой кислоты (1–2 мг / сут) предотвращает развитие многих побочных эффектов связанных с метотрексатом, в частности, таких как стоматит, диарея и тошнота [14, 15].

Лефлуномид

Лефлуномид — иммуномодулирующее средство изоксазолового ряда. Он блокирует синтез пиримидина путем обратимого ингибирования фермента дигидрооротатдегидрогеназы, за счет чего оказывает антипролиферативное действие на активированные лимфоциты, которые играют важную роль в патогенезе ревматических заболеваний, таких как ревматоидный артрит, псориаз, а также при кожных проявлениях псориаза, который является аутоиммунным Т-клеточно-опосредованным заболеванием [1].

Абсорбция не зависит от приема пищи и составляет 82–95 %. Период достижения стабильной концентрации препарата в плазме крови составляет приблизительно 2 месяца при ежедневном приеме

Наиболее распространенным побочным действием лефлуномида является гепатотоксичность, которая обычно проявляется в течение 6 месяцев после начала терапии [16]. При повышении уровня АлАТ в 2–3 раза выше верхней границы нормы следует рассматривать возможность снижения дозы с 20 мг до 10 мг и ежедневно осуществлять мониторинг. Если повышение

уровня АлАТ более чем в 2 раза выше верхней границы нормы продолжается или если происходит повышение уровня АлАТ более чем в 3 раза выше верхней границы нормы, то прием лефлуномида следует прекратить и начать процедуру выведения [17].

Процедура элиминации (выведения) лефлуномида включает в себя прием холестирамина по 8 г перорально 3 раза в сутки в течение 11 дней.

Как и другие иммуносупрессоры, лефлуномид может повышать чувствительность больных к различного рода инфекциям, включая оппортунистические. Таким образом, может возрасти риск развития, в частности, ринита, бронхита и пневмонии. Редко развиваются тяжелые инфекции, включая сепсис (в том числе были случаи с летальным исходом).

Существует несколько побочных эффектов, которые, по-видимому, связаны с дозой и обычно исчезают с ее уменьшением. Эти побочные эффекты включают сыпь, тошноту, гипертонию, алопецию и диарею.

Перед началом лечения лефлуномидом рекомендуется проводить развернутый анализ крови, определять уровень АсАТ, АлАТ и креатинин крови [18]. После начала лечения эти лабораторные тесты следует повторять каждые 4–6 недель в течение первых 6 месяцев, и если они стабильны, далее могут проводиться каждые 6–12 недель.

Циклофосфамид

Препарат биотрансформируется в печени с образованием активных метаболитов, оказывающих алкилирующее действие. Алкилирующие метаболиты атакуют нуклеофильные центры белковых молекул, образуют поперечные сшивки между нитями ДНК и блокируют митоз опухолевых клеток. Обладает широким спектром противоопухолевой активности. Иммуносупрессивное действие проявляется в подавлении пролиферации лимфоцитарных клонов (преимущественно В-лимфоцитов), участвующих в иммунном ответе. Циклофосфамид применяют при ревматоидном артрите, псориатическом артрите, аутоиммунной гемолитической анемии, нефротическом синдроме, с целью подавления реакции отторжения трансплантата. Имеются данные о применении циклофосфамида при гломерулонефрите, системной красной волчанке, неспецифическом аортоартериите, дерматомиозите, рассеянном склерозе, гранулематозе Вегенера.

Серьезным побочным действием циклофосфамида при пероральном применении является развитие геморрагического цистита. Для предотвращения этого осложнения пациенту рекомендуется ежедневное потребление не менее 3 л жидкости [19].

Риск развития рака мочевого пузыря увеличивается у пациентов, которые курят сигареты, а также у тех, у кого развился геморрагический цистит во время терапии циклофосфамидом. Как и геморрагический цистит, рак мочевого пузыря также, по-видимому, зависит от длительности применения и дозы. Каждые 10 г кумулятивного воздействия циклофосфамида приводит к двукратному увеличению риска развития рака мочевого пузыря [20].

При длительном применении (в течение нескольких лет) возможно развитие вторичных злокачественных

опухолей (отдаленный эффект) — миело- и лимфопролиферативные заболевания, рак мочевого пузыря (особенно у больных с геморрагическим циститом), рак почечной лоханки (отмечен у больного, находившегося на лечении по поводу церебрального васкулита) [21].

Имеются многочисленные сообщения об угнетении функции половых желез у пациентов, принимающих циклофосфамид (зависит от дозы, продолжительности введения и сочетания с другими противоопухолевыми средствами), у некоторых больных бесплодие может быть необратимым.

При лечении циклофосфамидом возможны также следующие побочные эффекты: анорексия, стоматит, желудочно-кишечные расстройства и кровотечения, головокружение, головная боль, спутанность сознания, нарушение зрения, алопеция. Как и другие цитотоксические средства, оказывает угнетающее действие на кровотворный росток. В редких случаях при лечении циклофосфамидом развивался пневмонит, интерстициальный пневмосклероз [22].

Препараты на основе моноклональных антител

За разработку технологии получения моноклональных антител Нильс Йерне (Niels Jerne), Георг Кёлер (Georges Köhler) и Сезар Мильштейн (Cesar Milstein) в 1984 году получили Нобелевскую премию. Это открытие положило начало новой эры в создании диагностических и лечебных препаратов [23].

Обычно в организме млекопитающего при введении антигена продуцируются поликлональные антитела, то есть в сыворотке иммунизированного животного содержатся антитела не против одной антигенной детерминанты (эпитопа), а против множества антигенных детерминант конкретного антигена. Более того, эти антитела принадлежат не одному классу (или даже подклассу), а являются совокупностью антител разных классов.

Моноклональные антитела отличаются от поликлональных тем, что они принадлежат к одному классу иммуноглобулинов (как правило, IgG) и по своей специфичности они направлены против одной единственной детерминанты конкретного сложного антигена [24].

Фармакологические препараты на основе моноклональных антител называют препаратами будущего. Уже в 2005 году в США были разрешены к использованию в клинике 36 препаратов на основе моноклональных антител. Еще большее их количество проходит клинические испытания.

Инфликсимаб — один из первых препаратов, созданных для антицитокиновой терапии. Представляет собой химерное моноклональное антитело, направленное против фактора некроза опухоли- α (ФНО- α). При введении в организм связывается с ФНО- α и блокирует его способность соединяться со своим рецептором. Таким образом нейтрализуется провоспалительный потенциал ФНО- α . Выпускается во флаконах, содержащих 100 мг препарата; вводится в/в в течение 2–3 часов. Период полураспада введенной разовой дозы 5 мг/кг — около 10 дней. Клинический ответ на введение инфликсимаба обычно регистрируется через 2 недели. Показан для лечения болезни Крона, ревматоидного артрита и

других аутоиммунных заболеваний, резистентных к лечению традиционными препаратами.

Наиболее частый побочный эффект – тошнота. Кроме этого, во время введения препарата возможно появление боли в груди, лихорадки, покраснения лица, головной боли, крапивницы, диспноэ, гипотонии. Повторное введение инфликсимаба после длительного перерыва (2–4 года) довольно часто сопровождается развитием признаков сывороточной болезни через 3–12 дней после инфузии. При длительном применении инфликсимаба описаны случаи развития аутоиммунных заболеваний, серьезных инфекций или опухолей. Инфликсимаб не назначают при беременности.

Клиническое использование этого препарата только начинается, и опыт по его применению имеется практически только в экономически развитых странах Европы, США и Канады, преимущественно в лечении ревматоидного артрита и болезни Крона. Отчасти это связано с высокой стоимостью лечения инфликсимабом.

Пациентам с ревматоидным артритом назначают введение инфликсимаба в дозе 3 мг/кг массы тела внутривенно в течение 2 часов. Инфузионное введение инфликсимаба в той же дозе повторяют на 2 и 6 неделе терапии, после чего препарат вводят в той же дозе каждые 8 недель. При хорошей переносимости первой инфузии в дальнейшем можно сократить время введения препарата до 60 минут (с сохранением дозы). Терапевтический эффект обычно развивается спустя 12 недель после начала лечения, при отсутствии положительной динамики следует пересмотреть дозу. Допускается постепенное повышение дозы инфликсимаба до 7,5 мг/кг веса 1 раз в 8 недель или сокращение интервалов между введениями до 1 раза в 4 недели с сохранением разовой дозы 3 мг/кг веса. После достижения необходимого эффекта схему терапии и дозы инфликсимаба не изменяют [25, 26].

Vaughman R. P., Lower E. E. (2001) использовали инфликсимаб в лечении пациентов с рефрактерным к стероидам и иммуносупрессантам саркоидозом легких в дозе 5 мг/кг однократно, затем на 2-й, 4-й и 12 неделях лечения [27]. Важно отметить, что пациенты хорошо переносили лечение, и побочных эффектов не отмечалось.

Однако в 2000 г. Европейское агентство по контролю над медицинскими препаратами официально заявило о том, что у пациентов, получающих инфликсимаб, высок риск реактивации туберкулеза. Всего было зарегистрировано 9 случаев реактивации в Северной Америке и 19 в Европе, причем один из них сопровождался летальным исходом [28]. Тяжелое течение туберкулеза в данной ситуации объясняется тем, что нейтрализация инфликсимабом ФНО- α приводит к прогрессированию заболевания, в то время как при обычном течении процесса срабатывает защитный механизм по ограничению распространения инфекции внутри организма. Из активизированных Т-лимфоцитов и макрофагов под действием ФНО- α формируются гранулемы, и туберкулез приобретает локальный характер, предотвращая таким образом генерализацию заболевания.

После этого сообщения инфликсимаб был рекомендован для использования только в странах с низким уровнем распространения туберкулеза.

В связи с риском реактивации латентных инфекций перед назначением терапии инфликсимабом необходимо исключить не только туберкулез, но и другую инфекционную патологию, в том числе грибковую и вирусную (прежде всего герпес), а также учитывать потенциальную возможность онкологических и аутоиммунных осложнений

В таблице 2 представлена общая характеристика побочных эффектов от применения иммуносупрессивных препаратов.

Таблица 2

Характеристика побочных эффектов иммуносупрессивных препаратов

Название препарата	Наиболее значимые побочные эффекты	Рекомендуемый мониторинг
Азатиоприн	Угнетение кроветворного ростка (лейкопения) Токсическое повреждение печени, поджелудочной железы	Ежемесячно проводить общий анализ крови и исследование функции печени
Лефлуномид	Желудочно-кишечные расстройства Гепатотоксичность Алопеция, высыпания Артериальная гипертензия	Ежемесячно проводить общий анализ крови и исследование функции печени, определение уровня креатинина в крови
Метотрексат	Гепатотоксичность Токсический пневмонит	Ежемесячно проводить общий анализ крови и исследование функции печени, периодически креатинин
Циклофосфамид	Геморрагический цистит Рак мочевого пузыря Легочной фиброз Угнетение кроветворного ростка	Каждые 2–4 недели – общий анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов Ежемесячно общий анализ мочи и исследование функции печени
Инфликсимаб	Острый коронарный синдром, сердечная недостаточность Синдром Стивенса-Джонсона Токсический эпидермальный некролиз Панцитопения Гепатотоксичность Оппортунистические инфекции Лимфома	Ежемесячно проводить общий анализ крови Не назначают пациентам, страдающим тяжелыми формами инфекционных заболеваний, включая (сепсис, туберкулез, оппортунистические инфекции и абсцессы). Противопоказан при тяжелой сердечной недостаточности Не следует проводить вакцинацию живыми вакцинами в период терапии препаратом

Как видно из таблицы, иммуносупрессивная терапия сопряжена с потенциальным риском весьма серьезных побочных эффектов. Вместе с тем, во многих случаях применение является единственным способом остановить прогрессирование тяжелых интерстициальных заболеваний и поражение легких.

ЛІТЕРАТУРА

1. Фармакологія. Под ред. члена-корреспондента НАН і НАМН України, професора І. С. Чекмана. Учебник для студентів вищих навчальних закладів. Вінниця: Нова книга. 2013;792 с.
2. Meyer K, Bearach J. Immunosuppressive therapy for autoimmune lung diseases. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2012;(32):633–669.
3. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2006;54(12):3962–3970.
4. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu G, Anstrom KJ, King TE Jr, et al. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012;366(21):1968–1977.
5. Kirschner BS. Safety of azathioprine and 6-mercaptopurine in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998;115:813–821.
6. Mantia LL, Mascoli N, Milanese C. Azathioprine. Safety profile in multiple sclerosis patients. *Neurol Sci* 2007;28:299–303.
7. Lower E, Baughman R. The use of low dose methotrexate in refractory sarcoidosis. *Am. J. Med. Sci.* 1990;299:153–157.
8. Baughman R, Lower E. The effects of corticosteroids or methotrexate therapy on lung lymphocytes and macrophages in sarcoidosis. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1990;142:1268–1271.
9. Lower E, Baughman R. Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis. *Arch. Intern. Med.* 1995;155:846–851.
10. White E, Lynch J III. Sarcoidosis Involving Multiple System: Diagnostic and Therapeutic Challenges. *Chest*. 2001;119(5):1593–1597.
11. Goodman T, Polison R. Methotrexate: Adverse reactions and major toxicities. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 1994;20:513–528.
12. Methotrexate Used to Treat Crohn's Disease. Methotrexate and human growth hormone – promise as treatments for Crohn's disease. Available at: <http://lbcrohns.about.com/library/library/news/binews053100.htm>
13. Methotrexate oral: Medscape Drug info with First data Bank and ASHP Drug Class From AHFSDI. Available at: <http://www.medscape.com>
14. Morgan SL, Baggott JE, Vaughn WH, et al. Supplementation with folic acid during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1994;21:833–41.
15. van Ede AE, Laan RF, Rood MJ, et al. Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a fortyeight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2001;44:1515–1524.
16. Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:655–665.
17. Sahoo D, Bandyopadhyay D, Xu M, et al. Effectiveness and safety of leflunomide for pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J* 2011;38(5): 1145–1150
18. Meyer KC, Decker C, Baughman R. Toxicity and monitoring of immunosuppressive therapy used in systemic autoimmune diseases. *Clin Chest Med* 2010;31:565–588.
19. Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM, et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1996;124:477–484.
20. Radis CD, Kahl LE, Baker GL, et al. Effects of cyclophosphamide on the development of malignancy and on long-term survival of patients with rheumatoid arthritis. A 20-year followup study. *Arthritis Rheum* 1995;38:1120–1127.
21. Dorr FA, Coltman CA Jr. Second cancers following antineoplastic therapy. *Curr Probl Cancer* 1985;9:1–43.
22. Siemann DW, Macler L, Penney DP. Cyclophosphamide-induced pulmonary toxicity. *Br J Cancer Suppl.* 1986;7:343–346.
23. Nelson A, Dhimolea E, Reichert J. Development trends for human monoclonal antibody therapeutics. *Nature reviews drug discovery* 2010;9:767–774
24. Doty JD, Mazur JE, Judson MA. Treatment of Sarcoidosis With Infliximab. *Chest*. 2005;127:1064–1071.
25. Thalayasingam N, Isaacs JD. Anti-TNF therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011;25(4):549–567.
26. Aaltonen KJ, Virkki LM, Malmivaara A, et al. Systematic review and metaanalysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in treatment of rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2012;7(1):e30275.
27. Baughman RP, Lower EE. Infliximab for refractory sarcoidosis. *Sarcoidosis Vase Diffuse Lung Dis.* 2001;18(1):70–74.
28. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor -neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098 –1104.

REFERENCES

1. Chekman IS. *Farmakologiya. Uchebnik dlya studentov vysshikh uchebnykh zavedeniy* (Pharmacology. Textbook for students of higher educational institutions). Vinnytsya: Nova knyga. 2013;792 p.
2. Meyer K, Bearach J. Immunosuppressive therapy for autoimmune lung diseases. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2012;(32):633–669.
3. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2006;54(12):3962–3970.
4. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu G, Anstrom KJ, King TE Jr, et al. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012;366(21):1968–1977.
5. Kirschner BS. Safety of azathioprine and 6-mercaptopurine in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998;115:813–821.
6. Mantia LL, Mascoli N, Milanese C. Azathioprine. Safety profile in multiple sclerosis patients. *Neurol Sci* 2007;28:299–303.
7. Lower E, Baughman R. The use of low dose methotrexate in refractory sarcoidosis. *Am. J. Med. Sci.* 1990;299:153–157.
8. Baughman R, Lower E. The effects of corticosteroids or methotrexate therapy on lung lymphocytes and macrophages in sarcoidosis. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1990;142:1268–1271.
9. Lower E, Baughman R. Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis. *Arch. Intern. Med.* 1995;155:846–851.
10. White E, Lynch J III. Sarcoidosis Involving Multiple System: Diagnostic and Therapeutic Challenges. *Chest*. 2001;119(5):1593–1597.
11. Goodman T, Polison R. Methotrexate: Adverse reactions and major toxicities. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 1994;20:513–528.
12. Methotrexate Used to Treat Crohn's Disease. Methotrexate and human growth hormone – promise as treatments for Crohn's disease. Available at: <http://lbcrohns.about.com/library/library/news/binews053100.htm>
13. Methotrexate oral: Medscape Drug info with First data Bank and ASHP Drug Class From AHFSDI. Available at: <http://www.medscape.com>
14. Morgan SL, Baggott JE, Vaughn WH, et al. Supplementation with folic acid during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1994;21:833–41.
15. van Ede AE, Laan RF, Rood MJ, et al. Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a fortyeight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2001;44:1515–1524.
16. Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:655–665.
17. Sahoo D, Bandyopadhyay D, Xu M, et al. Effectiveness and safety of leflunomide for pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J* 2011;38(5): 1145–1150
18. Meyer KC, Decker C, Baughman R. Toxicity and monitoring of immunosuppressive therapy used in systemic autoimmune diseases. *Clin Chest Med* 2010;31:565–588.
19. Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM, et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1996;124:477–484.
20. Radis CD, Kahl LE, Baker GL, et al. Effects of cyclophosphamide on the development of malignancy and on long-term survival of patients with rheumatoid arthritis. A 20-year followup study. *Arthritis Rheum* 1995;38:1120–1127.
21. Dorr FA, Coltman CA Jr. Second cancers following antineoplastic therapy. *Curr Probl Cancer* 1985;9:1–43.
22. Siemann DW, Macler L, Penney DP. Cyclophosphamide-induced pulmonary toxicity. *Br J Cancer Suppl.* 1986;7:343–346.
23. Nelson A, Dhimolea E, Reichert J. Development trends for human monoclonal antibody therapeutics. *Nature reviews drug discovery* 2010;9:767–774
24. Doty JD, Mazur JE, Judson MA. Treatment of Sarcoidosis With Infliximab. *Chest*. 2005;127:1064–1071.
25. Thalayasingam N, Isaacs JD. Anti-TNF therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011;25(4):549–567.
26. Aaltonen KJ, Virkki LM, Malmivaara A, et al. Systematic review and metaanalysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in treatment of rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2012;7(1):e30275.
27. Baughman RP, Lower EE. Infliximab for refractory sarcoidosis. *Sarcoidosis Vase Diffuse Lung Dis.* 2001;18(1):70–74.
28. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor -neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098 –1104.