

## Є. О. Меренкова, Н. А. Власова РЕКОМЕНДАЦІЇ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОТРЕКСАТУ У ХВОРИХ НА САРКОЇДОЗ (WASOG, 2013) І ПЕРЕДУМОВИ ДЛЯ ЇХ ПОНОВЛЕННЯ

ДУ «Національний інститут фізіотерії та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОТРЕКСАТА У БОЛЬНЫХ САРКОИДОЗОМ (WASOG, 2013) И ПРЕДПОСЫЛКИ ДЛЯ ИХ ОБНОВЛЕНИЯ

Е. А. Меренкова, Н. А. Власова

Резюме

В 2013 году экспертами Всемирной ассоциации саркоидоза и других гранулематозных нарушений (WASOG) были опубликованы рекомендации по применению метотрексата (MTX) у больных саркоидозом. Поскольку к моменту опубликования рекомендаций (2013) в литературе были представлены результаты только одного небольшого ( $n = 24$ ) рандомизированного исследования (Baughman R. P. et al., 2000) и единичные сведения о наблюдательных исследованиях, рекомендации были разработаны в основном на базе данных опубликованных серий наблюдений и мнений экспертов по саркоидозу, которые заполнили соответствующий опросник.

С тех пор были проведены исследования по изучению эффективности и безопасности MTX у больных саркоидозом легких, в том числе крупные ретроспективные (Fang C., et al., 2019; Визель А. А. и соавт., 2020; Baughman R. P. et al., 2020) В данной работе рекомендации экспертов WASOG рассмотрены с учетом новых данных.

Суммируя данные обзора рекомендаций, авторы сделали вывод о том, что, с учетом данных крупных исследований по изучению ближайших и отдаленных результатов применения MTX при саркоидозе легких, опубликованных за последние 8 лет, MTX может применяться в качестве препарата первой линии терапии больных впервые выявленным саркоидозом легких.

Профиль безопасности препарата позволяет его использование в начальной дозе 15 мг/нед. До проведения исследований влияния фолиевой кислоты на эффективность терапии MTX, ее применение следует ограничить случаями неудовлетворительной переносимости MTX.

Рекомендации 4–10, направленные на обеспечение безопасности применения MTX, по мнению авторов, являются актуальными и не нуждаются в обновлении.

**Ключевые слова:** саркоидоз легких, метотрексат, рекомендации WASOG-2013.

Укр. пульмон. журнал. 2021;29(3):53–57:

Меренкова Евгения Александровна  
ГУ «Національний інститут фізіотерії та пульмонології  
ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»  
Клинико-функціональне відділення  
Доктор мед. наук  
Старший науковий співробітник  
10, ул. Н. Амосова, Київ, 03038  
Тел/факс: 38 044 270-90-44, merenkova1@gmail.com

### RECOMMENDATION ON USE OF METHOTREXATE IN SARCOIDOSIS PATIENTS (WASOG, 2013) AND THE BACKGROUND FOR ITS UPDATE

I. O. Merenkova, N. A. Vlasova

Abstract

In 2013 the experts of World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous disorders (WASOG) have published the recommendations on use of methotrexate (MTX) in sarcoidosis patients. Considering the fact that by the moment of publishing of the recommendations, there were data presented from only one small ( $n=24$ ) randomized trial (Baughman R. P. et al., 2000) and limited data from observational studies, the recommendations were mainly based on case series reports and sarcoidosis experts' opinion, collected from appropriate survey.

Since that time several trials on efficacy and safety of MTX, including large retrospective studies (Fang C., et al., 2019; Vizek A. A. et al., 2020; Baughman R. P. et al., 2020) have been accomplished. Current statement of WASOG has considered these new data.

Upon review of recommendations the authors concluded that based on rich body research data on short and long-term outcomes of MTX use in pulmonary sarcoidosis, published during last 8 years, MTX may be prescribed as first line medication in patients with newly diagnosed pulmonary sarcoidosis.

A safety profile of MTX allows to use it at initial dose of 15 mg/week. The concomitant administration of folic acid should be limited by cases of MTX intolerance, until new research data on this matter become available.

In authors' opinion, recommendations # 4-10, in connection with MTX safety, are up-to-date and should not be revised.

**Key words:** pulmonary sarcoidosis, methotrexate, recommendations of WASOG-2013.

Ukr. Pulmonol. J. 2021;29(3):53–57.

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

У 2013 році експертами Всесвітньої асоціації саркоїдозу та інших гранулематозних розладів (WASOG) були опубліковані рекомендації щодо застосування метотрексату (MTX) у хворих на саркоїдоз [1]. Оскільки до моменту опублікування рекомендацій (2013) в літературі були представлені результати тільки одного невеликого ( $n = 24$ ) рандомізованого дослідження [2] і поодинокі відомості про спостережні дослідження [3–5], рекомендації були розроблені в основному на підставі даних опублікованих серій спостережень та

думок експертів з саркоїдозу, які заповнили відповідний опитувальник.

З того часу були проведені дослідження з вивчення ефективності та безпеки метотрексату у хворих на саркоїдоз легень [6–11], в тому числі великі ретроспективні [8, 10]. У даній роботі ми розглянемо рекомендації експертів WASOG з урахуванням нових даних.

### Рекомендація 1

Показання до MTX при саркоїдозі полягають в його застосуванні як препарату терапії другої лінії у випадках резистентності до стероїдів, при наявності несприятливих ефектів, пов'язаних зі стероїдами або в якості варіанту терапії першої лінії у складі комбінованого лікування MTX/стероїд або монотерапії у виняткових ситуаціях.

На час написання цієї рекомендації доказів на підтримку MTX як стероїдозберігаючого або альтернативного засобу не вистачало. Було проведено лише одне рандомізоване дослідження ефективності метотрексату на невеликій групі хворих (24 чол.) [2]. Дослідження показало, що пацієнти з саркоїдозом легень без попереднього лікування, які приймали MTX 10 мг щотижня, вимагали значно нижчих доз глюкокортикостероїдів (ГКС), ніж пацієнти, які отримували плацебо (стероїдозберігаючий ефект).

Однією з найбільш гострих проблем ведення хворих саркоїдоз легень є висока частота рецидивів після завершення ГКС-терапії – від 13 % до 75 % в залежності від досліджуваної популяції [12]. При цьому одним з факторів ризику, пов'язаних з високою частотою рецидивів саркоїдозу, є саме тривале застосування ГКС [13, 15–17].

Проблема незадовільних віддалених результатів ГКС-терапії є основною причиною підвищеної уваги до препаратів альтернативної терапії, перш за все — до метотрексату.

У 2021 році в журналі «Diagnostics» (Basel) були опубліковані результати порівняльного дослідження ефективності та безпеки метотрексату і метилпреднізолону в оцінці найближчих і віддалених результатів у 143 хворих на вперше виявлений саркоїдоз легень, що проведено в Національному інституті фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України (Київ) [11]. Аналіз результатів показав, що імуносупресивна терапія MTX (10–15 мг/тиждень) достовірно не відрізняється від ГКС-терапії метилпреднізолоном за частотою випадків успішного завершення лікування. Однак при використанні MTX значно знижується частота резистентності до лікування і частота рецидивів (з 43,3 % до 8,3 %; Chi square = 9,450,  $p = 0,003$ ).

Результати ретроспективного вивчення ефективності та переносимості MTX у хворих на саркоїдоз легень, проведеного Fang C. et al. [8], показали гарну клінічну відповідь на терапію MTX у 80 % пацієнтів при низькій частоті рецидивів (4,1%) після закінчення лікування.

Дані ретроспективного наглядного дослідження 1276 хворих на саркоїдоз легень, проведеного Візелем А. А. і співавт. [9], дозволили авторам зробити висновок, що MTX в дозі 15 мг на тиждень *per os* у хворих з прогресуючим саркоїдозом, які раніше отримували системні ГКС, є ефективним препаратом другої лінії, при цьому достатній рівень безпеки MTX дозволяє застосовувати його протягом тривалого періоду – від 3 міс. до  $\geq 1$  року.

В великому ретроспективному дослідженні Baughman R.P. et al. [10] було проведено вивчення гематологічної та гепатотоксичної дії MTX в дозі 10 мг на тиждень у 607 хворих на саркоїдоз за більш ніж 6-річний період. Лейкопенія і підвищення трансаміназ печінки виявлялися приблизно в 10 % випадків. Важка лейкопенія виявлена тільки в одного пацієнта. Підвищення трансаміназ більш ніж в три рази від верхньої межі норми спостерігалася тільки у дев'яти пацієнтів. Застосування MTX було досить ефективним не тільки в оцінці найближчих, а й віддалених результатів — частота рецидивів не перевищувала 20 %.

У зазначених вище роботах представлені досить переконливі докази ефективності і безпеки MTX у хворих на саркоїдоз легень. У 2020 році в Нідерландах стартувало рандомізоване контрольоване дослідження (рівень доказів А) з оцінки ефективності метотрексату в порівнянні з преднізоном в якості першої лінії терапії хворих на саркоїдоз легень: PREDMETH [18]. Основною кінцевою точкою цього дослідження буде зміна життєвої ємності легень (FVC) між вихідним рівнем і після 24 тижнів терапії. Крім того, будуть досліджені біомаркери крові, щоб знайти предиктори відповіді на терапію, прогресування і хронізації захворювання, а також для кращого розуміння механізму захворювання.

Впевнені, що після завершення дослідження PREDMETH MTX буде остаточно визнаний препаратом першої лінії лікування пацієнтів з вперше виявленим саркоїдозом легень, тобто займе таке ж місце, яке він багато років займає в терапії ревматоїдного артриту, псоріазу та ряду інших захворювань.

## Рекомендація 2

*Рекомендована початкова доза перорального MTX складає 5–15 мг щотижня.*

З огляду на результати досліджень з вивчення ефективності та токсичності MTX, рекомендована початкова доза прийому препарату становить 7,5–15 мг щотижня, з можливим підвищенням дози по 2,5 мг на тиждень до досягнення максимальної дози в 20 мг [19]. Єдине доступне рандомізоване клінічне дослідження показало, що початкова пероральна доза MTX 10 мг на тиждень має достатній стероїдозберігаючий ефект [2], в той же час, як в інших нерандомізованих дослідженнях була продемонстрована ефективність цього препарату в дозі 5–20 мг на тиждень [5, 11, 20, 21]. Профіль безпеки MTX в цих випадках був прийнятним. Досвід більшості досліджень полягав в початковій дозі 10–15 мг на тиждень. Проведено два дослідження в порівнянні ефективності монотерапії метотрексатом у дозі 10 мг і 15 мг на тиждень хворих на саркоїдоз легень. За результатами роботи польських вчених, спостерігалась значна різниця в DLCO% через шість місяців терапії MTX між групами, які отримували 15 мг в порівнянні з групою пацієнтів, які приймали 10 мг щотижня ( $73,27 \pm 12,7$  % проти  $63,15 \pm 16,4$  %,  $p = 0,03$ ) [22].

В іншому дослідженні, проведеному в Інституті фтизіатрії і пульмонології, було доведено, що підвищення лікувальної дози MTX з 10 мг/тиждень до 15 мг/тиждень зумовлює зменшення термінів досягнення стану клінічного вилікування ( $(10,1 \pm 0,5)$  міс і  $(12,8 \pm 0,8)$  міс, відповідно,  $p < 0,02$ ), що вказує на прискорення темпів регресії саркоїдозу [23].

Дизайн рандомізованого клінічного дослідження PREDMETH передбачає початкову дозу MTX 15/тиждень [18], безпека такої дози доведена в проведених раніше дослідженнях [8, 9, 11]. У зв'язку з цим рекомендованою початковою дозою MTX повинна бути 15 мг щотижня. При цьому, можливе, зниження дози по 2,5 мг в 2 тижні до дози 7,5 мг на тиждень у пацієнтів з лейкопенією – кількість лейкоцитів крові  $< 4,0 \times 10^9/\text{л}$  [14]. Оскільки ефективність лікування і профіль безпеки при більш високих дозах MTX при саркоїдозі не були визначені,

збільшення його дози при саркоїдозі понад 20 мг на тиждень, не рекомендується без відповідного дослідження безпеки.

### Рекомендація 3

*Рекомендується призначення фолієвої кислоти з терапією метотрексатом принаймні 5 мг на тиждень або 1 мг на день.*

MTX є антагоністом фолієвої кислоти, за рахунок чого забезпечується один з основних фармакодинамічних ефектів препарату — цитотоксичний. У зв'язку з цим застосування MTX в поєднанні з фолієвою кислотою безсумнівно зробить негативний вплив на реалізацію цього ефекту препарату. Ми не знаємо, як впливає фолієва кислота на ефективність MTX при саркоїдозі, оскільки немає досліджень з порівняльного вивчення ефективності в групах з монотерапією MTX і в поєднанні MTX з фолієвою кислотою.

Згідно з результатами досліджень впливу призначення фолієвої кислоти на частоту побічних реакцій від застосування MTX проведених у пацієнтів з ревматоїдним артритом, встановлено, що використання фолієвої кислоти зменшує гепатотоксичність MTX, але не впливає на частоту, тяжкість і тривалість інших небажаних явищ, включаючи побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту та слизових оболонок. При цьому, треба враховувати, що доза MTX була 15 мг щотижня і більше [24, 25].

Разом з тим у дослідженні Vaughman R.P. et al. [10] було проведено вивчення гематологічної та гепатотоксичної дії метотрексату у 607 хворих на саркоїдоз за більш ніж 6-річний період. При цьому випадки серйозних гемо- і гепатотоксичних ефектів спостерігалися рідко.

У ретроспективному дослідженні вивчення ефективності та переносимості MTX у хворих на саркоїдоз легень, проведеного Fang C. et al. [8], спостерігалася гарна переносимість пацієнтами препарату і низька частота його відміни в зв'язку з серйозними побічними ефектами навіть без додавання фолієвої кислоти.

Таким чином, необхідність призначення фолієвої кислоти при застосуванні MTX у хворих на саркоїдоз є сумнівною і дана рекомендація вимагає перегляду. При розвитку таких небажаних явищ як підвищення трансаміназ печінки і шлунково-кишкових розладів, більш коректним є перехід пацієнта з перорального прийому MTX на парентеральний шлях введення, що виключає негативний вплив MTX в максимальній концентрації при першому пасажі через печінку.

### Рекомендація 4

*Перед лікуванням MTX необхідно провести загальний аналіз крові, обстежити пацієнта на аспартатамінотрансферазу, аланінамінотрансферазу, алкалінну фосфатазу, білірубін, креатинін крові і, при наявності показань, провести серологічне обстеження на ВІЛ, гепатит В/С і тест на вивільнення інтерферон-гамма (IGRA) на інфекції мікобактерій туберкульозу.*

Всі рекомендації в Європі та США щодо обстеження перед лікуванням пропонують проведення аналізу крові, креатиніну, АСТ, АЛТ з або без білірубину та лужної

фосфатази (ЛФ) [26, 27]. Серологічні тести на гепатит В/С, ВІЛ також пропонуються в якості частини обстеження перед початком застосування MTX [26–28].

Використанням тесту IGRA як QuantiFERON-TB Gold In - Tube (QFT-GIT) аналіз або T-SPOT можливе в окремих випадках: коли є підозра на туберкульоз і неможливо виключити його іншим способом.

### Рекомендація 5

*Перед початком MTX повинні бути розглянуті деякі протипоказання: значне захворювання нирок, значна печінкова хвороба, крім саркоїдозу, депресія кісткового мозку і гостра або хронічна інфекція.*

Немає ніяких доказів щодо протипоказань, які повинні бути розглянуті до початку MTX при саркоїдозі. Протипоказання, які слід розглядати відповідно з рекомендаціями експертів з ревматології, включають важке захворювання нирок зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) менше 30 мл/хв, захворювання печінки, лейкоцитопенію менше  $3,0 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоцитопенію менше  $50 \times 10^9/\text{л}$ , неадекватну контрацепцію, вагітність, історію зловживання наркотиками або алкоголем, гостру або хронічну інфекцію і хворобу легень [27].

MTX протипоказаний при значних захворюваннях нирок, оскільки метотрексат в основному виводиться нирками [29].

Частота ураження печінки при саркоїдозі коливається від 25 до 50 % [30–32]. В такому випадку лікування метотрексатом не протипоказане, незважаючи на підвищення рівня трансаміназ [32]. Лікування запальної активності саркоїдозу може насправді призвести до поліпшення печінкових тестів [32].

Інфекції гострого і хронічного гепатиту В і С є протипоказанням до MTX [27].

Наявність захворювання легень при саркоїдозі не є протипоказанням до лікування метотрексатом.

### Рекомендація 6

*На початку застосування MTX або збільшення дози АЛТ з або без АСТ, креатинін та клітинний склад крові повинні контролюватися кожні 3–6 тижнів до досягнення стабільної дози і кожні 1–3 місяці після цього, наприкінці стабілізації інтервал моніторингу може бути розширений до кожних 6 місяців.*

MTX може бути гепатотоксичним [33]. При цьому, є дані про те, що при тривалому його застосуванні, підвищується ризик гепатотоксичності [34]. У ретроспективному дослідженні безпечності метотрексату в дозі 10 мг щотижня у 607 хворих на саркоїдоз за більш ніж 6-річний період була доведена низька гематологічна токсичність та гепатотоксичність [10]. Лейкопенія і підвищення трансаміназ печінки виявлялися приблизно в 10 % випадків. Важка лейкопенія виявлена тільки в одного пацієнта. Підвищення трансаміназ більш ніж в три рази від верхньої межі норми спостерігалася тільки у дев'яти пацієнтів. У іншому дослідженні з тривалим застосуванням метотрексату (протягом двох років) також була показана низька частота побічних ефектів [4].

Незважаючи на ряд досліджень, в яких була показана низька токсичність препарату [7, 10, 11], доцільно контролювати показники АСТ, АЛТ і кількість лейкоцитів у крові кожні 4 тижні.



### Рекомендація 7

У разі МТХ-індукованих шлунково-кишкових побічних ефектів, в тому числі запалення слизової оболонки, слід розглянути розділення пероральної дози за умови, що загальна доза МТХ потрапляє протягом 12 годин. В разі стійкої нетерпимості слід розглянути парентеральне введення або альтернативний імуносупресор.

Дана рекомендація залишається незмінною. Немає досліджень з порівняння різних схем лікування при саркоїдозі та з вивчення ефективності розділення пероральної дози для зниження шлунково-кишкових побічних ефектів.

Дана рекомендація була сформульована на підставі думки експертів з саркоїдозу, а також спираючись на результати ретроспективних досліджень з лікування хворих на ревматоїдний артрит, які показали більшу ефективність і меншу шлунково-кишкову токсичність при парентеральному шляху введенні МТХ порівняно із прийомом його per os [35–37].

### Рекомендація 8

Виправдана обережність, якщо є підтверджене підвищення АЛТ/АСТ. Якщо немає інших причин, воно повинно призвести або до зниження дози МТХ або відміни, біопсії печінки, щоб оцінити токсичність МТХ або додати фолієву кислоту; розглянути альтернативний імуносупресивний препарат після нормалізації.

Дана рекомендація залишається незмінною. Частота ураження печінки при саркоїдозі коливається від 25 до 50 % [30, 31].

Згідно даних ретроспективного дослідження [30] показників функції печінки у пацієнтів із підтвердженим саркоїдозом (n = 837), відхилення печінкових проб були присутні у 24 % обстежених пацієнтів. З них у 15 % підвищення показників АСТ, АЛТ більш ніж в 3 рази було через ураження печінки саркоїдозом та було пов'язано з більш важким перебігом захворювання. В іншому дослідженні, на підставі біопсії печінки, визначили, що токсичні реакції відбулися у 10 % пацієнтів на саркоїдоз, що лікувалися метотрексоматом більше 2 років. [31] Отже, при лікуванні саркоїдозу пацієнтам з підвищенням печінкових ферментів більш ніж в три рази рекомендується біопсія печінки.

### ЛІТЕРАТУРА

1. 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(5):545–61.
2. Baughman RP, Winget DB, Lower EE. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2000;17:60–66.
3. 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.
4. Lower E, Baughman R. Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis. *Arch. Intern. Med.* 1995;155:846–851.
5. Vucinic VM. What is the future of methotrexate in sarcoidosis? A study and review. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2002;8:470–476.
6. Goljan-Geremek A, Bednarek M, Franczuk M, et al. Methotrexate as a single agent for treating pulmonary sarcoidosis: a single centre real-life prospective study. *Pneumonol Alergol Pol.* 2014;82(6):518–533. doi: 10.5603/PIAP.2014.0069. PMID: 25339562.
7. Гаврисюк ВК, і др. Ефективність і безпеку монотерапії метотрексоматом у больних саркоїдозом легких. *Georgian Medical News.* 2018;10(283):34–38.
8. Fang C, Zhang Q, Wang N, et al. Effectiveness and tolerability of methotrexate in pulmonary sarcoidosis: A single center real-world study. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2019;36:217–227.
9. Визель АА, Визель ІЮ, Шакирова ГР. Оценка эффективности и безопасности применения метотрексата при прогрессирующем саркоидозе: ретроспективное наблюдательное исследование. *Пульмонология.* 2020;30(2):213–218.

### Рекомендація 9

Грунтуючись на прийнятному профілі безпеки, МТХ може призначатися для довготривалого застосування.

З огляду на дані численних досліджень з вивчення безпечності застосування метотрексату у хворих на саркоїдоз можна зробити висновок про його низьку токсичність і можливість тривалого застосування [4, 7, 10, 11, 21, 30–32].

### Рекомендація 10

МТХ не повинен застосовуватися чоловіками або жінками, принаймні за 3 місяці до запланованої вагітності і не повинен застосовуватися під час вагітності або годування груддю (абсолютне протипоказання).

Згідно з інструкцією до препарату, застосування МТХ протипоказано в період вагітності, оскільки є повідомлення про тератогенний вплив на людину і кілька видів тварин (вади розвитку лицьової частини черепа, серцево-судинної системи і кінцівок).

Годування груддю протипоказане при терапії метотрексоматом, оскільки він проникає в грудне молоко і може викликати інтоксикацію у дитини. Рекомендовано також відмовитися від зачаття дитини протягом не менше ніж 6 місяців після завершення терапії метотрексоматом.

### Висновок

Підсумовуючи дані огляду рекомендацій із застосування метотрексату у хворих на саркоїдоз (WASOG, 2013), можна зробити висновок, що, з урахуванням даних великих досліджень по вивченню найближчих і віддалених результатів застосування МТХ при саркоїдозі легень, опублікованих за останні 8 років, МТХ може застосовуватися в якості препарату першої лінії терапії хворих на вперше виявлений саркоїдоз легень.

Профіль безпеки препарату дозволяє його використання в початковій дозі 15 мг/тиждень. До проведення досліджень впливу фолієвої кислоти на ефективність терапії МТХ, її застосування слід обмежити випадками незадовільної переносимості МТХ.

Рекомендації 4–10, спрямовані на забезпечення безпеки застосування МТХ, з нашої точки зору, є актуальними і не потребують оновлення.

### REFERENCES

1. 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(5):545–61.
2. Baughman RP, Winget DB, Lower EE. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2000;17:60–66.
3. 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.
4. Lower E, Baughman R. Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis. *Arch. Intern. Med.* 1995;155:846–851.
5. Vucinic VM. What is the future of methotrexate in sarcoidosis? A study and review. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2002;8:470–476.
6. Goljan-Geremek A, Bednarek M, Franczuk M, et al. Methotrexate as a single agent for treating pulmonary sarcoidosis: a single centre real-life prospective study. *Pneumonol Alergol Pol.* 2014;82(6):518–533. doi: 10.5603/PIAP.2014.0069. PMID: 25339562.
7. Gavrishuk VK, et al. *Effektivnost i bezopasnost monoterapii metotretsatom u bolnykh sarkoidozom legkikh* (Efficacy and safety of methotrexate monotherapy in patients with pulmonary sarcoidosis). *Georgian Medical News.* 2018;10(283):34–38.
8. Fang C, Zhang Q, Wang N, et al. Effectiveness and tolerability of methotrexate in pulmonary sarcoidosis: A single center real-world study. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2019;36:217–227.
9. Vigel AA, Vigel IYu, Shakirova GR. *Otsenka effektivnosti i bezopasnosti primeneniya metotretsata pri progressiruyushchem sarkoidoze: retrospektivnoye nablyudatelnoye issledovaniye* (Evaluation

10. Baughman RP, Cremers JP, Harmon M, et al. Methotrexate in sarcoidosis: hematologic toxicity encountered in a large cohort over a six year period. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2020;37:1–10.
11. Gavrysyuk V, Merenkova I, Dziublyk Y, et al. Efficacy and Tolerability of Methotrexate and Methylprednisolone in a Comparative Assessment of the Primary and Long-Term Outcomes in Patients with Pulmonary Sarcoidosis. *Diagnostics.* 2021;11(7):1289.
12. Baughman RP, Judson MA. Relapses of sarcoidosis: what are they and can we predict who will get them? *Eur Respir J.* 2014;43:337–339.
13. Gottlieb JE, Israel HL, Steiner RM, et al. Outcome in sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy. *Chest.* 1997;111:623–631.
14. Baughman RP, Judson MA, Teirstein A, et al. Presenting characteristics as predictors of duration of treatment in sarcoidosis. *QJM.* 2006;99:307–315.
15. Rodrigues SC, Rocha NA, Lima MS, et al. Factor analysis of sarcoidosis phenotypes at two referral centers in Brazil. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2011;28:34–43.
16. Johns CJ, Schonfeld SA, Scott PP, et al. Longitudinal study of chronic sarcoidosis with low-dose maintenance corticosteroid therapy: outcome and complications. *Ann N Y Acad Sci.* 1986;465:702–712.
17. Panselinas E, Judson MA. *Acute Pulmonary Exacerbation of Sarcoidosis. Pulmonary sarcoidosis: A Guide for the practicing clinician.* MA Judson Ed. Humana Press, brand of Springer. 2014:65–78.
18. Design of a randomized controlled trial to evaluate effectiveness of methotrexate versus prednisone as first-line treatment for pulmonary sarcoidosis: the PREDMETH study. Kahlmann et al. *BMC Pulmonary Medicine.* 2020;20:271 doi: 10.1186/s12890-020-01290-9
19. Gerke A. K. Treatment of Sarcoidosis: A Multidisciplinary Approach. *Front. Immunol.* 11; 545413. doi: 10.3389/fimmu.2020.545413
20. Baughman RP, Lower EE. A clinical approach to the use of methotrexate for sarcoidosis. *Thorax.* 1999;54:742–746.
21. Kiltz U, Braun J. Use of methotrexate in patients with sarcoidosis. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28(61):183–185.
22. Goljan-Geremek A, Bednarek M, Franczuk M, et al. Methotrexate as a single agent for treating pulmonary sarcoidosis: a single centre real-life prospective study. *Pneumonol Alergol Pol.* 2014;82(6):518–533. doi: 10.5603/PiAP.2014.0069. PMID: 25339562.
23. Gavrysyuk V, Dziublyk Y, Merenkova I, et al. Efficacy and Tolerability of Methotrexate in the Treatment of Patients with Pulmonary Sarcoidosis in a Dose-Dependent Manner Ukr. *Pulmon.* J. 2021;1:22–25. DOI: 10.31215/2306-4927-2021-29-1-22-25
24. 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 forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2001;44(7):1515–1524.
25. Morgan SL, Baggott JE, Vaughn WH, et al. Supplementation with folic acid during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1994;121(11):833–41. doi: 10.7326/0003-4819-121-11-199412010-00002. PMID: 7978695.
26. Le Boedec M, Marhadour T, Devauchelle-Pensec V, et al. Baseline laboratory test abnormalities are common in early arthritis but rarely contraindicate methotrexate: study of three cohorts (ESPOIR, VERA, and Brittany). *Semin Arthritis Rheum* 2013; 42:474–481.
27. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59:762–784.
28. Visser K, Katchamart W, Loza E, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1086–1093.
29. Bannwarth B, Pehourcq F, Schaefferbeke T, et al. Clinical pharmacokinetics of low-dose pulse methotrexate in rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacokinet.* 1996;30:194–210.
30. Cremers J, Drent M, Driessen A, et al. Liver-test abnormalities in sarcoidosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012;24:17–24.
31. Baughman RP, Koehler A, Bejarano PA, et al. Role of liver function tests in detecting methotrexate-induced liver damage in sarcoidosis. *Arch Intern Med.* 2003;163:615–620.
32. Cremers JP, Drent M, Baughman RP, et al. Therapeutic approach of hepatic sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 2012; 18:472–482.
33. Schnabel A, Gross WL. Low-dose methotrexate in rheumatic diseases—efficacy, side effects, and risk factors for side effects. *Semin Arthritis Rheum.* 1994;23(5):310–327.
34. Kevat S, Ahern M, Hall P. Hepatotoxicity of methotrexate in rheumatic diseases. *Med Toxicol Adverse Drug Exp.* 1988;3(3):197–208.
35. Rozin A, Schapira D, Balbir-Gurman A, et al. Relapse of rheumatoid arthritis after substitution of oral for parenteral administration of methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:756–757.
36. Jundt JW, Browne BA, Fiocco GP, et al. A comparison of low dose methotrexate bioavailability: oral solution, oral tablet, subcutaneous and intramuscular dosing. *J Rheumatol.* 1993;20:1845–1849.
37. Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, et al. Bioavailability of higher dose methotrexate comparing oral and subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31:645–648.
- of the efficacy and safety of methotrexate in progressive sarcoidosis: a retrospective observational study). *Pulmonologiya.* 2020;30(2):213–218.
10. Baughman RP, Cremers JP, Harmon M, et al. Methotrexate in sarcoidosis: hematologic toxicity encountered in a large cohort over a six year period. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2020;37:1–10.
11. Gavrysyuk V, Merenkova I, Dziublyk Y, et al. Efficacy and Tolerability of Methotrexate and Methylprednisolone in a Comparative Assessment of the Primary and Long-Term Outcomes in Patients with Pulmonary Sarcoidosis. *Diagnostics.* 2021;11(7):1289.
12. Baughman RP, Judson MA. Relapses of sarcoidosis: what are they and can we predict who will get them? *Eur Respir J.* 2014;43:337–339.
13. Gottlieb JE, Israel HL, Steiner RM, et al. Outcome in sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy. *Chest.* 1997;111:623–631.
14. Baughman RP, Judson MA, Teirstein A, et al. Presenting characteristics as predictors of duration of treatment in sarcoidosis. *QJM.* 2006;99:307–315.
15. Rodrigues SC, Rocha NA, Lima MS, et al. Factor analysis of sarcoidosis phenotypes at two referral centers in Brazil. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2011;28:34–43.
16. Johns CJ, Schonfeld SA, Scott PP, et al. Longitudinal study of chronic sarcoidosis with low-dose maintenance corticosteroid therapy: outcome and complications. *Ann N Y Acad Sci.* 1986;465:702–712.
17. Panselinas E, Judson MA. *Acute Pulmonary Exacerbation of Sarcoidosis. Pulmonary sarcoidosis: A Guide for the practicing clinician.* MA Judson Ed. Humana Press, brand of Springer. 2014:65–78.
18. Design of a randomized controlled trial to evaluate effectiveness of methotrexate versus prednisone as first-line treatment for pulmonary sarcoidosis: the PREDMETH study. Kahlmann et al. *BMC Pulmonary Medicine.* 2020;20:271 doi: 10.1186/s12890-020-01290-9
19. Gerke A. K. Treatment of Sarcoidosis: A Multidisciplinary Approach. *Front. Immunol.* 11; 545413. doi: 10.3389/fimmu.2020.545413
20. Baughman RP, Lower EE. A clinical approach to the use of methotrexate for sarcoidosis. *Thorax.* 1999;54:742–746.
21. Kiltz U, Braun J. Use of methotrexate in patients with sarcoidosis. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28(61):183–185.
22. Goljan-Geremek A, Bednarek M, Franczuk M, et al. Methotrexate as a single agent for treating pulmonary sarcoidosis: a single centre real-life prospective study. *Pneumonol Alergol Pol.* 2014;82(6):518–533. doi: 10.5603/PiAP.2014.0069. PMID: 25339562.
23. Gavrysyuk V, Dziublyk Y, Merenkova I, et al. Efficacy and Tolerability of Methotrexate in the Treatment of Patients with Pulmonary Sarcoidosis in a Dose-Dependent Manner Ukr. *Pulmon.* J. 2021;1:22–25. DOI: 10.31215/2306-4927-2021-29-1-22-25
24. 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 forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2001;44(7):1515–1524.
25. Morgan SL, Baggott JE, Vaughn WH, et al. Supplementation with folic acid during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1994;121(11):833–41. doi: 10.7326/0003-4819-121-11-199412010-00002. PMID: 7978695.
26. Le Boedec M, Marhadour T, Devauchelle-Pensec V, et al. Baseline laboratory test abnormalities are common in early arthritis but rarely contraindicate methotrexate: study of three cohorts (ESPOIR, VERA, and Brittany). *Semin Arthritis Rheum* 2013; 42:474–481.
27. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59:762–784.
28. Visser K, Katchamart W, Loza E, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1086–1093.
29. Bannwarth B, Pehourcq F, Schaefferbeke T, et al. Clinical pharmacokinetics of low-dose pulse methotrexate in rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacokinet.* 1996;30:194–210.
30. Cremers J, Drent M, Driessen A, et al. Liver-test abnormalities in sarcoidosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012;24:17–24.
31. Baughman RP, Koehler A, Bejarano PA, et al. Role of liver function tests in detecting methotrexate-induced liver damage in sarcoidosis. *Arch Intern Med.* 2003;163:615–620.
32. Cremers JP, Drent M, Baughman RP, et al. Therapeutic approach of hepatic sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 2012; 18:472–482.
33. Schnabel A, Gross WL. Low-dose methotrexate in rheumatic diseases—efficacy, side effects, and risk factors for side effects. *Semin Arthritis Rheum.* 1994;23(5):310–327.
34. Kevat S, Ahern M, Hall P. Hepatotoxicity of methotrexate in rheumatic diseases. *Med Toxicol Adverse Drug Exp.* 1988;3(3):197–208.
35. Rozin A, Schapira D, Balbir-Gurman A, et al. Relapse of rheumatoid arthritis after substitution of oral for parenteral administration of methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:756–757.
36. Jundt JW, Browne BA, Fiocco GP, et al. A comparison of low dose methotrexate bioavailability: oral solution, oral tablet, subcutaneous and intramuscular dosing. *J Rheumatol.* 1993;20:1845–1849.
37. Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, et al. Bioavailability of higher dose methotrexate comparing oral and subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31:645–648.