

В. К. Гаврисюк, Є. О. Меренкова, Я. О. Дзюблик, Н. Д. Морская, Н. В. Пендальчук ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА ПЕРЕНОСИМІСТЬ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ ПРЕПАРАТАМИ ПЕРШОЇ ТА ДРУГОЇ ЛІНІЇ ПАЦІЄНТІВ З РЕФРАКТЕРНИМ САРКОЇДОЗОМ ЛЕГЕНЬ

ДУ «Національний науковий центр фізіотерії, пульмонології і алергології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ, Україна

ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА ПЕРЕНОСИМІСТЬ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ ПРЕПАРАТАМИ ПЕРШОЇ ТА ДРУГОЇ ЛІНІЇ ПАЦІЄНТІВ З РЕФРАКТЕРНИМ САРКОЇДОЗОМ ЛЕГЕНЬ

В. К. Гаврисюк, Є. О. Меренкова, Я. О. Дзюблик,
Н. Д. Морская, Н. В. Пендальчук

Резюме

Рефрактерний саркоїдоз легень — це варіант перебігу саркоїдозу, в лікуванні якого глюкокортикостероїди (ГКС) в підтримуючій дозі не менше 10 мг на добу (у розрахунку на преднізолон) і метотрексат (MTX), включаючи їх комбіноване застосування, недостатньо ефективні для досягнення клінічної ремісії.

У ревматології накопичений багатий досвід застосування MTX в поєднанні з гідроксихлорохіном (ГХ) в лікуванні хворих на ревматоїдний артрит, що свідчить про поліпшення результатів лікування. На даний час, в літературі представлено свідчення ефективності інгібітора TNF- α пентоксифіліну (ПФ) як у вперше виявлених хворих на саркоїдоз, так і у резистентних до ГКС-терапії. Ці препарати відрізняються за механізмом фармакодинамічного ефекту і профілем безпеки, що дозволяє очікувати їх сумарну, а можливо і взаємопотенціюючу дію без погіршення переносимості в лікуванні рефрактерного саркоїдозу легень.

Мета роботи — вивчення ефективності та переносимості комбінованої терапії препаратами першої (метилпреднізолон — МП, ГХ, ПФ) та другої (MTX) лінії у пацієнтів з рефрактерним саркоїдозом легень.

Матеріал та методи. У дослідження включено 31 пацієнта, II рентгенологічна стадія: жінок — 17, чоловіків — 14; вік — від 35 до 60 років. До групи ПФ+MTX увійшли 8 пацієнтів, ПФ+МП — 7, ГХ+MTX — 16. Усі пацієнти мали історію недостатньої ефективності попередньої монотерапії MTX, призначеної як стартової у зв'язку з протипоказаннями до ГКС, або у зв'язку з серйозними побічними ефектами ГКС та комбінованої терапії ГКС та MTX, призначеної у зв'язку з резистентністю до ГКС. ПФ застосовували у дозі 800 мг на добу у 4 прийоми по 200 мг, MTX — 10 мг на тиждень, МП — 12 мг на добу, ГХ — 200 мг на добу. Всі пацієнти обстежені методом комп'ютерної томографії (КТ) високої роздільної здатності на КТ-сканері Aquilion TSX-101A (Toshiba). Стан функції зовнішнього дихання оцінювали на спірометричній системі MasterScreen («Viasys Healthcare GmbH») з відповідними модулями. Статистична обробка даних проведена з використанням точного критерію Фішера (Fisher's exact test). Усі вимірювання були двосторонніми з рівнем значущості $p < 0,05$.

Результати. Терапія ПФ+МП показала більш високу ефективність у порівнянні з лікуванням ПФ+MTX: частота початкової регресії на першому етапі лікування (3 міс.) — 85,7 % та 12,5 %, відповідно, ($p < 0,05$), хоча при оцінці кінцевих результатів частота досягнення повної клінічної ремісії (28,6 % та 12,5 %, відповідно) достовірно не відрізнялася в обох групах. Частота досягнення клінічної регресії через 6 місяців лікування ГХ у комбінації з MTX (62,5 %) перевищувала аналогічний показник у групі ПФ+МП (28,6 %). Серйозні побічні ефекти, що спричинили відміну подальшої терапії, спостерігалися загалом у 4 випадках (12,9 %): ознаки шлункової кровотечі у групі ПФ+MTX, виражене запаморочення у групі ПФ+МП, пригнічення гемопоєзу зі зменшенням лейкоцитів, тромбоцитів до неприпустимого рівня та виражена шкірна алергічна реакція на ГХ у групі ГХ+MTX. Типові для ПФ, MTX і МП побічні ефекти, що купировалися симптоматичними засобами або зміною режиму прийому препаратів, спостерігалися у більшості пацієнтів (58 %).

EFFECTIVENESS AND TOLERABILITY OF FIRST AND SECOND-LINE DRUGS COMBINATION THERAPY IN PATIENTS WITH REFRACTORY PULMONARY SARCOIDOSIS

V. K. Gavrysiuk, E. O. Merenkova, Y. O. Dziublyk,
N. D. Morska, N. V. Pendalchuk

Abstract

Refractory pulmonary sarcoidosis is a variant of sarcoidosis that has failed to reach a clinical remission despite the use of glucocorticosteroids (GCS) at maintenance dose (10 mg daily, prednisolone equivalent) and methotrexate (MTX), alone or in combination.

A huge experience with MTX and hydroxychloroquine (HQ), accumulated in rheumatology for treatment of rheumatoid arthritis patients, confirms an improvement of treatment outcomes. Currently, the literature presents the evidence of the effectiveness of TNF- α inhibitor pentoxifylline (PF) in both newly diagnosed and GCS-refractory sarcoidosis patients. These medications are different by mechanism of pharmacodynamic effect and safety profile, which encourages to expect a cumulative and mutually potentiated effect of their combination along with uncompromised tolerability in treatment of refractory sarcoidosis patients.

Aim: to study the effectiveness and tolerability of combination therapy using the first (methylprednisolone — MP, HQ, PF) and second-line (MTX) drugs in patients with refractory pulmonary sarcoidosis.

Material and methods. 31 patients with radiological stage 2 sarcoidosis were enrolled in the study: 17 women and 14 men, age 35-60 years. 8 patients received PF+MTX, 7 — PF+MP, 16 — HQ+MTX. All patients failed to improve on previous initial MT monotherapy (GCS were contraindicated or adverse reactions on GCS occurred) or MTX+GCS combination (GCS resistance). PF was prescribed in dose 800 mg daily (200 mg every 6 h), MTX — 10 mg weekly, MP — 12 mg daily, HQ 200 mg daily. All patients were examined using Aquilion TSX-101A CT-scanner (Toshiba). Pulmonary function test was done using MasterScreen system equipped with appropriate modules («Viasys Healthcare GmbH»). For statistical analysis the data were processed using exact Fisher's test and two-tail p-value.

Results. PF+MP treatment arm showed higher effectiveness compared to PF+MTX: the rate of initial regression at first treatment period (3 months) was 85,7 % and 12,5 %, respectively ($p < 0,05$), although the final outcomes assessment demonstrated no significant difference of complete clinical remission rates between the two groups (28,6 % and 12,5 %, respectively). The rate of clinical regression at 6 months in HQ+MTX combination arm was higher than in PF+MP (28,6 %). Serious side effects, which caused discontinuation of further treatment, were observed in only 4 cases (12,9 %): gastro-intestinal bleeding in PF+MTX arm, significant dizziness in PF + MP arm, hemopoiesis inhibition (unacceptable decreased of WBC, PLT counts and severe skin allergic reaction to HQ) in HQ+MTX arm. Typical for PF, MTX and MP side effects, managed by symptom-relief medications or regimen modification, were observed in majority of patients (58 %).

Conclusion. Despite a successful use of combination therapy (HQ+MTX and PF+MTX) in a majority of refractory sarcoidosis patients, a significant rate of adverse reactions requires strictly individualized treatment with blood count and chemistry (liver and kidney function tests) control.

Key words: refractory pulmonary sarcoidosis, methylprednisolone, methotrexate, pentoxifylline, hydroxychloroquine, combination therapy, effectiveness, tolerability.

© Гаврисюк В. К., Меренкова Є. О., Дзюблик Я. О., Морская Н. Д., Пендальчук Н. В., 2024

www.search.crossref.org

DOI: 10.31215/2306-4927-2024-32-4-21-31

Висновок. Незважаючи на успішне застосування комбінованої (ГХ+МТХ та ПФ+МТХ) терапії у більшості пацієнтів з рефрактерним саркоїдозом, досить висока частота серйозних побічних ефектів потребує строго персоніфікованого лікування з контролем клітинного складу крові, функціональних показників стану печінки та нирок.

Ключові слова: рефрактерний саркоїдоз легень, метилпреднізолон, метотрексат, пентоксифілін, гідроксихлорохін, комбінована терапія, ефективність, переносимість.

Укр. пульмонолог. журнал. 2024;32(4):21–31.

Гавришук Володимир Костянтинович
ДУ "Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології імені Ф.Г. Яновського НАМН України"
Завідувач відділенням інтерстиційних захворювань легень
Член-кор. НАМН України
Д. мед. н., професор
10, вул. Н. Амосова, Київ, 03680, Україна
Тел./факс: 38 044 270-35-59, gavrysyuk@ukr.net

Ukr. Pulmonol. J. 2024;32(4):21–31.

Volodymyr K. Gavrysyuk
SI «National scientific center of phthiisology, pulmonology and allergology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine»
Chief of interstitial lung diseases department
Doctor of medicine, professor
10, M. Amosova str., 03038, Kyiv, Ukraine
Tel./fax: 38 044 270-35-59, gavrysyuk@ukr.net

Вступ

Саркоїдоз — це системне захворювання невідомої етіології, яке характеризується формуванням в різних органах епітеліоїдноклітинних гранульом без казеозного некрозу. Захворювання найчастіше проявляється залученням внутрішньогрудних лімфатичних вузлів і легень, в деяких випадках виявляються клінічні ознаки ураження очей, шкіри, серця, печінки, селезінки, нирок, центральної нервової системи.

Саркоїдоз легень у більшості країн світу посідає перше місце у структурі інтерстиційних захворювань легень (ІЗЛ). За узагальненими статистичними даними захворюваність на саркоїдоз у світі становить від 2,3 до 11 випадків на 100 000 осіб на рік [1]. З 70-х років минулого століття спостерігається неухильне зростання захворюваності на саркоїдоз та смертність хворих [2–4].

Згідно практичних рекомендацій ERS 2021 року [5], препаратами першої лінії терапії хворих на саркоїдоз легень залишаються глюкокортикостероїди (ГКС). Однак у частини хворих можуть бути протипоказання до ГКС, крім того ГКС-терапія може бути неефективною або привести до розвитку неприйнятних побічних ефектів. В таких випадках рекомендується лікування препаратом другої лінії терапії — метотрексатом [5]. Метотрексат може бути призначений як ініціальна терапія хворих з незадовільним комплаєнсом щодо тривалої системної ГКС-терапії, коли альтернативна терапія є особистим вибором пацієнта.

Якщо ж, незважаючи на терапію ГКС та метотрексатом, пацієнти мають продовження захворювання, такий перебіг захворювання вважають рефрактерним.

Загальноприйнятого визначення рефрактерного саркоїдозу не існує.

В 2016 році P. Korsten запропонував наступне визначення рефрактерного саркоїдозу легень.

Рефрактерний саркоїдоз легень — прогресуюче захворювання легень, яке незважаючи на призначення адекватної ГКС-терапії, вимагає застосування додаткових препаратів через недостатню ефективність ГКС або через розвиток серйозних побічних ефектів. Адекватною ГКС-терапією вважається, якщо пацієнту був призначений

преднізолон у ініціальній дозі 20–40 мг на добу протягом 1–3 місяців та як не менше 10 мг преднізолону на добу тривалістю не менше 3 місяців. При цьому, лікування було розпочато з приводу погіршення якості життя на фоні прогресуючих легеневих симптомів або в зв'язку з появою додаткових проявів захворювання (таких як нейросаркоїдоз та ін.) [6].

Таким чином, дане визначення рефрактерного саркоїдозу обмежується лише рефрактерністю до ГКС-терапії без урахування потенційного ефекту альтернативного лікування (МТХ).

В проспективному дослідженні з ефективності ритуксимабу у хворих на рефрактерний саркоїдоз легень, N. J. Sweiss та співавт. запропонували вважати рефрактерним саркоїдоз легень у пацієнтів із наявними симптомами захворювання незважаючи на лікування кортикостероїдами в дозі більше 10 мг/добу або у пацієнтів із симптомами захворювання, що лікуються ГКС разом із ГКС-зберігаючими препаратом [7].

T. El Jammal та співавт. пропонують вважати саркоїдоз рефрактерним, якщо ГКС та препарати другої лінії (метотрексат, азатиоприн, лефлуномід, протималарійні препарати або мікофенолата мофетил) недостатньо ефективні для досягнення клінічної ремісії при дозі ГКС більше за 10 мг/добу [8].

Враховуючи рекомендації ERS 2021 року, що передбачають лише метотрексат як препарат другої лінії, а також беручи до уваги необхідність етапу комбінованого лікування у випадках неефективності монотерапії, визначення T. El Jammal та співавт., на наш погляд, можна викласти у більш точній редакції:

Саркоїдоз легень слід вважати рефрактерним, якщо глюкокортикостероїди в підтримуючій дозі не менше 10 мг на добу (у розрахунку на преднізолон) і метотрексат, включаючи їх комбіноване застосування, недостатньо ефективні для досягнення клінічної ремісії.

Нижче наведено основні варіанти неуспішної терапії, які слід вважати рефрактерним саркоїдозом легень.

1. Недостатня ефективність для досягнення клінічної ремісії монотерапії МТХ, призначеної як стартова у зв'язку з протипоказаннями до ГКС, або у зв'язку з серйозними побічними ефектами ГКС.

2. Недостатня ефективність для досягнення клінічної ремісії комбінованої терапії ГКС та МТХ, призначеної у зв'язку з резистентністю до ГКС.

Антагоніст тумор-некротичного фактору (TNF) інфліксімаб є ефективною терапією рефрактерного саркоїдозу, з найбільшою цінністю при неврологічних захворюваннях та шкірних проявах [9, 10]. При всіх проявах захворювання інфліксімаб сприяє клінічно значущому зниженню дози ГКС [9]. Однак використання антагоністів супроводжується високим ризиком побічних явищ, після припинення терапії інфліксімабом часто спостерігаються рецидиви [9, 10].

Крім того, інфліксімаб може сприяти активації туберкульозної інфекції, що особливо важливо при несприятливій епідеміологічній ситуації щодо туберкульозу, зокрема хіміорезистентного, в Україні.

У ревматології накопичений багатий досвід застосування МТХ в поєднанні з гідроксихлорохіном (ГХ) в лікуванні хворих на ревматоїдний артрит, що свідчить про поліпшення результатів лікування [11, 12, 13]. Необхідно відзначити, що ці препарати відрізняються за механізмом фармакодинамічного ефекту і профілем безпеки, що дозволяє очікувати їх сумарну, а можливо і взаємопотенціюючу дію без погіршення переносимості в лікуванні рефрактерного саркоїдозу легень.

Ще одним лікарським засобом, який відноситься до інгібіторів TNF- α , є пентоксифілін, який пригнічує вивільнення TNF альвеолярними макрофагами, виділеними від пацієнтів із саркоїдозом [14, 15]. На даний час, в літературі представлено свідчення ефективності препарату як у вперше виявлених хворих на саркоїдоз, так і у резистентних до ГКС-терапії [14].

У зв'язку з вищевикладеним, метою роботи було вивчення ефективності та переносимості комбінованої терапії препаратами першої та другої лінії у пацієнтів з рефрактерним саркоїдозом легень.

Матеріали та методи

Дослідження проводились в відділенні інтерстиційних захворювань легень ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України».

Критерієм включення пацієнтів у дослідження був діагноз рефрактерного саркоїдозу легень, а саме:

- 1) недостатня ефективність для досягнення клінічної ремісії монотерапії МТХ, призначеної як стартова у зв'язку з протипоказаннями до ГКС, або у зв'язку з серйозними побічними ефектами ГКС;
- 2) недостатня ефективність для досягнення клінічної ремісії комбінованої терапії ГКС та МТХ, призначеної у зв'язку з резистентністю до ГКС.

У дослідження ефективності комбінованого застосування ПФ+МТХ, ПФ+МП та ГХ+МТХ включено 31 пацієнта на рефрактерний саркоїдоз легень, II рентгенологічна стадія: жінок — 17, чоловіків — 14; вік — від 35 до 60 років. Усі пацієнти мали історію недостатньої ефективності попередньої монотерапії МТХ, призначеної як стартової у зв'язку з протипоказаннями до ГКС, або у зв'язку з серйозними побічними ефектами ГКС та комбі-

нованої терапії ГКС та МТХ, призначеної у зв'язку з резистентністю до ГКС. Слід зазначити, що попереднє ведення хворих проводилося співробітниками клініки з моменту встановлення діагнозу вперше виявленого саркоїдозу легень.

Застосовували такі комбінації препаратів: пентоксифілін+метотрексат (ПФ+МТХ), пентоксифілін+метилпреднізолон (ПФ+МП) та гідроксихлорохін+метотрексат (ГХ+МТХ).

Більш детально характеристика хворих та схеми їх лікування представлені у відповідних розділах.

Поряд з клінічним обстеженням всі пацієнти обстежені методом комп'ютерної томографії (КТ) високої роздільної здатності на мультислайсовому КТ-сканері Aquilion TSX-101A (Toshiba). Оцінку результатів комп'ютерної томографії проводили за допомогою критеріїв, описаних M. Veltkamp, J. C. Grutters [16].

Оцінку динаміки процесу в ході лікування при проведенні КТ здійснювали з використанням програми K-Pacs шляхом одночасного аналізу двох серій зображень, отриманих в початковому стані і після проведеної терапії. З метою об'єктивізації оцінки даних використовували метод комп'ютерної денситометрії легень.

Стан ФЗД оцінювали на основі аналізу кривої потік-об'єм форсованого видиху, бодіплетизмографії, дослідження дифузійної здатності легень на спірометричній системі MasterScreen («Viasys Healthcare GmbH») з відповідними модулями.

По кривій потік-об'єм форсованого видиху розраховували наступні показники: життєву ємність легень (VC, % до належн.), форсовану життєву ємність легень (FVC, % до належн.), об'єм форсованого видиху за першу секунду (FEV₁, % до належн.), показник FEV₁/FVC (%), середню об'ємну швидкість видиху на рівні 25–75 % FVC (MMEF₂₅₋₇₅, % до належн.), пікову об'ємну швидкість (PEF, % до належн.) і швидкість видиху на рівні 25 % FVC (MEF₂₅, % до належн.), 50 % FVC (MEF₅₀, % до належн.), 75 % FVC (MEF₇₅, % до належн.).

Вивчення структури загальної ємності легень (TLC, % до належн.) за даними бодіплетизмографії проводилося з розрахунком функціональної залишкової ємності легень (ITGV, % до належн.), залишкового об'єму легень (RV, % до належн.), показника RV/TLC, резервного об'єму видиху (ERV, % до належн.), загального бронхіального опору (R tot, % до належн.).

Дифузійна здатність легень оцінювалася за допомогою методу одиничного вдиху з розрахунком показника дифузії (DLCO, % до належн.).

Перед початком терапії і щомісяця в процесі лікування проводили загальний аналіз крові з визначенням кількості тромбоцитів, визначали концентрацію АЛТ, креатиніну, кількість лейкоцитів та тромбоцитів у крові.

Статистичні методи

Для порівняння даних категоріальних змінних, представлених у вигляді числа та відсотка, застосовували точний критерій Фішера (Fisher's exact test). Усі вимірювання були двосторонніми з рівнем значущості $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Результати комбінованого застосування ПФ+МТХ та ПФ+МП у хворих на рефрактерний саркоїдоз легень.

У дослідження ефективності комбінованого застосування ПФ+МТХ та ПФ+МП включено 15 хворих на рефрактерний саркоїдоз легень, II рентгенологічна стадія: жінок — 8, чоловіків — 7; вік — від 39 до 58 років.

ПФ застосовували у дозі 800 мг на добу у 4 прийоми по 200 мг, МТХ — 10 мг на тиждень, МП — 12 мг на добу у першій половині дня.

Для оцінки переносимості лікування перед проведенням комбінованої терапії, через 2 тижні після її початку, а потім щомісяця пацієнтам проводилися лабораторні тести клінічного та біохімічного дослідження з аналізом кількості лейкоцитів, тромбоцитів, креатиніну, аланінамінотрансферази (АЛТ).

Результати оцінки 3-місячного курсу комбінованого лікування ПФ+МТХ та ПФ+МП представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Результати порівняльного аналізу ефективності комбінованої терапії ПФ+МТХ та ПФ+МП через 3 міс. після початку лікування

Результати	ПФ+МТХ (n = 8)		ПФ+МП (n = 7)		Значення точного критерію Фішера	Рівень значу- щості (p)
	абс.	%	абс.	%		
Початкова регресія з КТ-верифікацією	1	12,5	6	85,7	0,01010	< 0,05
Стабілізація або прогресування	6	75,0	0	0	0,00699	< 0,05
Серйозні побічні ефекти з відміною препаратів	1	12,5	1	14,3	1,000	> 0,05

Як видно з таблиці, у групі ПФ+МТХ на першому етапі лікування тільки в одному випадку спостерігалися ознаки початкової регресії — зменшення респіраторних симптомів, позитивна КТ-динаміка змін у легенях.

Нижче наведено короткий опис цього випадку.

Пацієнтка Н., 51 рік, перебуває під наглядом у клініці інтерстиційних захворювань легень НІФП НАМН України

з 2015 року з діагнозом саркоїдозу легень III стадії. Проводилося лікування МП у стартовій дозі 24 мг на добу із поступовим її зниженням до 8 мг до кінця 9-го місяця лікування. На етапі зниження дози спочатку позитивний ефект терапії змінився прогресуванням патологічного процесу. У зв'язку з відносною резистентністю до ГКС лікування МП було припинено шляхом поступового зниження дози до повної відміни препарату. На фоні ГКС-терапії розвинувся цукровий діабет. В зв'язку із протипоказаннями до ГКС хворій рекомендована терапія цитостатиками. Пацієнтці був призначений азатіоприн в дозі 150 мг/добу під контролем загального аналізу крові. Через три місяця терапії за результатами КТ ОГП спостерігали прогресування захворювання. Азатіоприн був відмінений, призначений метотрексат у дозі 10 мг щотижня. Дану терапію отримувала протягом 6 місяців, але при контрольному рентген-обстеженні регресії захворювання протягом не спостерігалось. Пацієнтці до лікування додали пентоксифілін у дозі 800 мг на добу, через три місяця була відмічена позитивна динаміка (рис. 1).

Лікування ПФ в комбінації з МТХ було продовжено і через 6 місяців після початку терапії було досягнуто повної клінічної ремісії з залишковими змінами у вигляді помірного інтерстиційного фіброзу, після чого пацієнтка завершила прийом препаратів. Переносимість МТХ та ПФ: клінічно відзначалася нудота, яка посилювалася у день прийому МТХ. Вміст лейкоцитів у крові та АЛТ зберігалися в межах норми.

У 6 випадках позитивної динаміки клінічних та радіологічних симптомів через 3 місяці лікування не спостерігалось.

В одному випадку спостерігалось прогресування саркоїдозу:

Пацієнт К., 28 років, захворів в січні 2020, коли став турбувати головний біль, болі в суглобах, підвищення температури. Пацієнту встановлений діагноз — фронтит, призначена антибактеріальна терапія. На фоні якої відчував деяке покращення – зменшився головний біль, але температура продовжувала залишатись субфебрильною, турбував біль у суглобах. За результатами КТ ОГП діагностований саркоїдоз, призначений метилпреднізолон

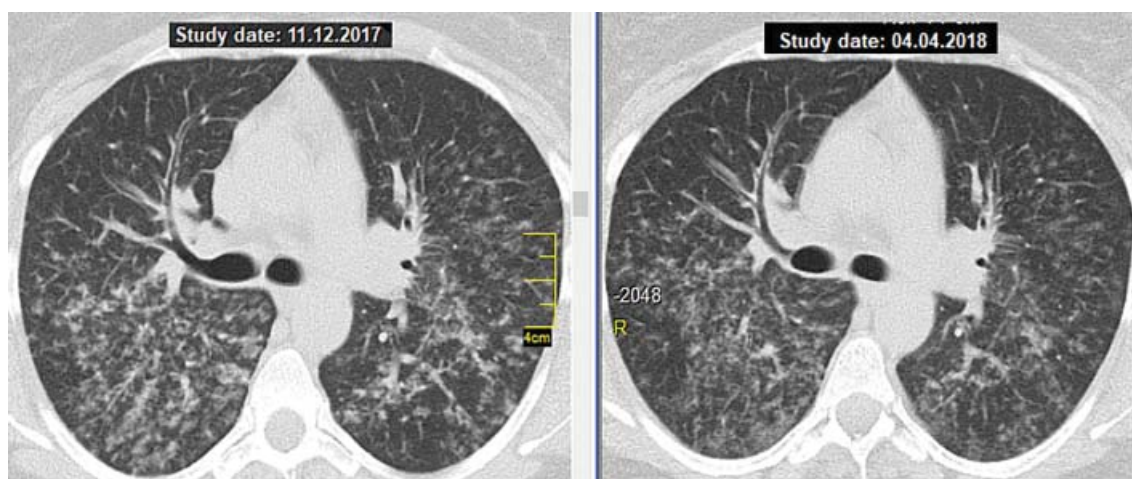


Рис. 1. КТ пацієнтки Н., саркоїдоз легень, II стадія, рефрактерний перебіг: зниження інтенсивності легеневої дисемінації щільність паренхіми зменшилася з –701 HU до –766 HU.

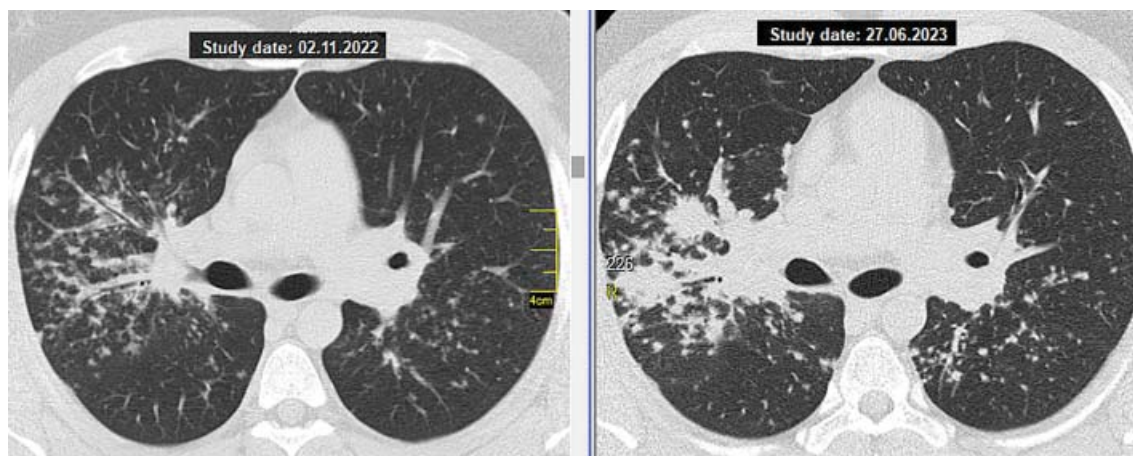


Рис. 2. КТ пацієнта К., саркоїдоз легень, II стадія, рефрактерній перебіг: злиття гранулематозних вузликів в утворення та консолидації в прикореневих зонах.

32 мг на добу. КТ легень через 3 місяці терапії показала відсутність позитивної динаміки. На фоні ГКС-терапії збільшилась вага тіла, періодично підвищувався АТ, непокоїв пустульозний висип. Направлений в НІФП, де діагноз саркоїдозу був гістологічно верифікований. Пацієнту призначений МТХ 15 мг на тиждень. За результатами КТ ОГП без суттєвої динаміки. Пацієнту було рекомендовано додати до лікування пентоксифілін 800 мг на добу. КТ легень через 3 місяці терапії показала прогресування процесу (рис. 2).

У 6 пацієнтів з неуспішною терапією ПФ у комбінації з МТХ лікування було припинено. Хворим була рекомендована антицитокінова терапія інфліксимабом.

У одного пацієнта через 2 тижні комбінованої терапії ПФ+МТХ виявились ознаки шлункової кровотечі, що було розцінено як серйозну побічну дію ПФ; лікування ПФ+МТХ було відмінено, призначено відповідне обстеження та лікування.

У групі ПФ+МП через 3 місяці терапії ознаки початкової регресії спостерігалися у більшості пацієнтів (6 – 85,7 %; $p < 0,05$). В одному випадку терапія ПФ+МП була відмінена через серйозні побічні ефекти ПФ (виражене запаморочення). Через 6 місяців терапії ПФ та МП клінічна ремісія з КТ-верифікацією була досягнута у 2 (28,6 %) пацієнтів. Один із таких випадків демонструє наступне

клінічне спостереження.

Пацієнтка І., 60 років. Вперше діагноз саркоїдозу легень був встановлений у 2020 році пульмонологом обласного центру. Діагноз був верифікований гістологічно. Призначено лікування метилпреднізолоном у стартовій дозі 24 мг/добу з позитивним клінічним та рентгенологічним ефектом та активацією процесу при зниженні дози до підтримуючої — 6 мг/добу: прогресування процесу за результатами КТ ОГП. У лютому 2021 пацієнтка звернулася в НІФП із скаргами на задишку при підйомі угору, кашель з виділенням незначної кількості мокротиння. На фоні ГКС-терапії — підвищення ваги тіла, артеріального тиску. Хворій було рекомендовано поступово відмінити МП та призначити метотрексат 10 мг щотижня. В серпні 2021 на повторному КТ ОГП (рис. 3, ліворуч) — прогресування процесу, підвищення показника АЛТ до 62 Од/л, поява болю в м'язах та зуду шкіри після відміни ГКС. Призначена комбінована терапія МП 12 мг та пентоксифіліном в дозі 400 мг двічі на добу.

В листопаді 2021, спостерігалась регресія процесу за результатами КТ ОГП (рис. 3, ліворуч) — зменшення мікрівузликової дисемінації. Дозу МП було рекомендовано поступово зменшувати до повної відміни. При контрольному КТ обстеженні в жовтні 2022 (рис. 3, праворуч) — відновлення пневматизації легень внаслідок

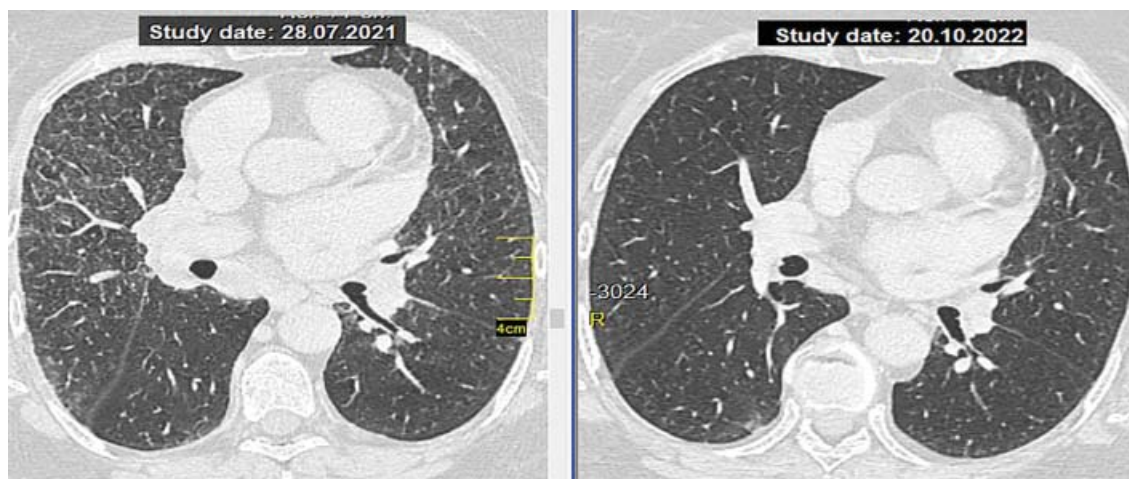


Рис. 3. КТ пацієнтки І., саркоїдоз легень, II стадія, рефрактерній перебіг.

значного зменшення дисемінації паренхіми. Переносимість лікування була задовільною, лабораторні показники перебували у межах норми.

Таким чином, комбінована терапія ПФ+МП показала більш високу ефективність у лікуванні хворих на рефрактерний саркоїдоз у порівнянні з лікуванням ПФ+МТХ: частота початкової регресії на першому етапі лікування — 85,7 % та 12,5 %, відповідно, $p < 0,05$, хоча при оцінці кінцевих результатів частота досягнення повної клінічної ремісії (28,6 % та 12,5 %, відповідно) достовірно не відрізнялася в обох групах (точний критерій Фішера = 0,569; $p > 0,05$).

Результати комбінованого застосування ГХ+МТХ у хворих на рефрактерний саркоїдоз легень

Вивчення ефективності та переносимості комбінованої терапії препаратами ГХ та МТХ проведено у 16 хворих (жінок — 9, чоловіків — 7; вік — від 35 до 56 років) саркоїдозом легень, рефрактерним у зв'язку з недостатньою ефективністю монотерапії МТХ, призначеної як стартової у зв'язку з протипоказаннями або з серйозними побічними ефектами кортикостероїдів, а також у пацієнтів з неуспішною комбінованою терапією МП та МТХ протягом не менше 3 міс.

Пацієнтам з неефективною монотерапією МТХ призначали комбіноване лікування МТХ у дозі 10 мг/тиж і ГХ у дозі 200 мг/добу. Хворим після неуспішної комбінованої терапії МП та МТХ рекомендували поступове зниження дози МП до повної відміни, а потім призначали комбіноване лікування МТХ та ГХ у зазначеному вище дозуванні.

Для оцінки переносимості лікування перед проведенням комбінованої терапії, через 2 тижні після її початку, а потім щомісяця пацієнтам проводилися лабораторні тести клінічного та біохімічного дослідження з аналізом кількості лейкоцитів, тромбоцитів, креатиніну, аланінамінотрансферази (АЛТ). Крім того, перед початком лікування всім пацієнтам проводили офтальмологічне обстеження, враховуючи профіль побічних ефектів ГХ.

У таблиці 2 наведено результати комбінованої терапії ГХ+МТХ у порівнянні з викладеними вище результатами застосування ПФ у поєднанні МТХ.

Як видно з даних таблиці, у групі хворих на рефрак-

Таблиця 2

Результати порівняльного аналізу ефективності комбінованої терапії ПФ+МТХ та ГХ+МТХ

Результати	ПФ+МТХ (n = 8)		ГХ+МТХ (n = 16)		Значення точного критерію Фішера	Рівень значущості (p)
	абс.	%	абс.	%		
Клінічна регресія з КТ-верифікацією через 6 міс. лікування	1	12,5	10	62,5	0,033	< 0,05
Стабілізація або прогресування на першому етапі терапії зі змінами тактики подальшого лікування	6	75,0	4	25,0	0,032	< 0,05
Серйозні побічні ефекти з відміною препаратів	1	12,5	2	12,5	1,000	> 0,05

терний саркоїдоз легень, яким проводилася комбінована терапія ПФ+МТХ, через 6 міс. тільки в одному випадку (12,5 %) вдалося досягти клінічної ремісії з позитивною динамікою даних КТ.

На відміну від групи ПФ+МТХ застосування ГХ у поєднанні з МТХ дозволило досягти клінічної ремісії через 6 місяців терапії у більшості пацієнтів (10 — 62,5 %; $p < 0,05$). Стабілізація чи прогресування процесу на першому етапі лікування відзначалися достовірно рідше (4 випадки — 25 %; $p < 0,05$). Серйозні побічні ефекти ГХ+МТХ з наступною відміною препаратів спостерігалися у двох пацієнтів — пригнічення гемопоезу з падінням лейкоцитів, тромбоцитів до неприпустимого рівня у першому випадку та виражена алергічна реакція на ГХ у іншому.

У таблиці 3 наведено результати комбінованої терапії ГХ+МТХ у порівнянні з викладеними вище результатами застосування ПФ у поєднанні з МП.

Таблиця 3

Результати порівняльного аналізу ефективності комбінованої терапії ПФ+МП та ГХ+МТХ

Результати	ПФ+МП (n = 7)		ГХ+МТХ (n = 16)		Значення точного критерію Фішера	Рівень значущості (p)
	абс.	%	абс.	%		
Клінічна регресія з КТ-верифікацією через 6 міс. лікування	2	28,6	10	62,5	0,033	> 0,05
Стабілізація або прогресування на першому етапі терапії зі змінами тактики подальшого лікування	6	57,1	4	25,0	0,032	> 0,05
Серйозні побічні ефекти з відміною препаратів	1	14,3	2	12,5	1,000	> 0,05

Частота досягнення клінічної регресії через 6 місяців лікування ГХ у комбінації з МТХ (62,5 %) перевищувала аналогічний показник у групі ПФ+МП (28,6 %), проте статистичного підтвердження цих відмінностей не отримано ($p > 0,05$). Частота випадків неуспішної терапії на першому етапі лікування (3 міс.) також статистично не відрізнялася в обох групах хворих.

Ефективність комбінованої терапії ГХ+МТХ хворих на рефрактерний саркоїдоз демонструє короткий опис кількох випадків.

1. *Пацієнтка Є.*, 62 років, перебуває під наглядом у клініці інтерстиційних захворювань легень НІФП НАМН України з 2020 року з діагнозом саркоїдозу легень II стадії. Проводилося лікування МП у стартовій дозі 24 мг на добу із поступовим її зниженням до 8 мг до кінця 9-го місяця лікування. На етапі зниження дози спочатку позитивний ефект терапії змінився прогресуванням патологічного процесу. У зв'язку з відносною резистентністю до ГКС лікування МП було припинено шляхом поступового зниження дози до повної відміни препарату. Призначена монотерапія МТХ в дозі 15 мг/тиждень, у результаті якої зменшилась щільність дисемінації в легенях, але досягти ремісії

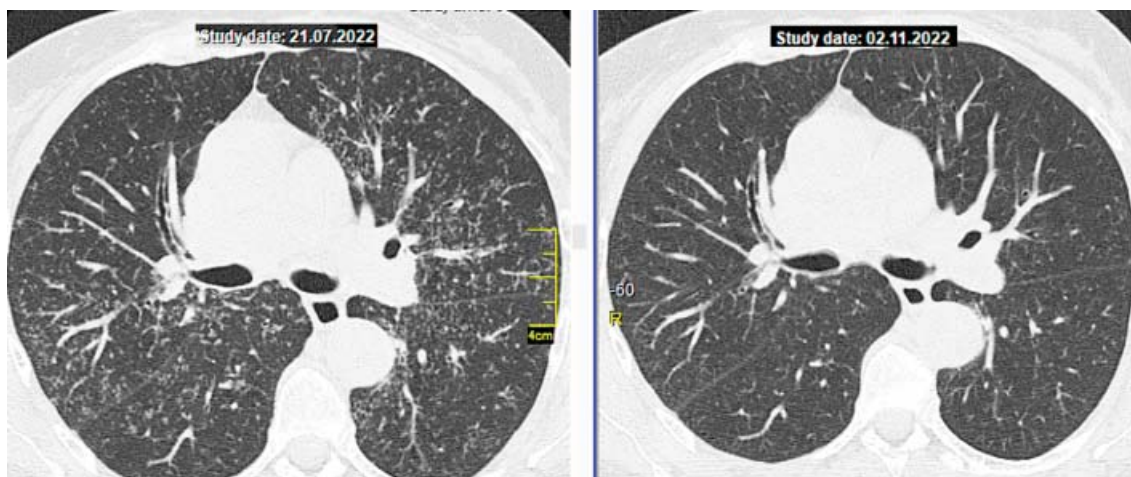


Рис. 4. КТ ОГП пацієнтки Е. до та після проведення комбінованої терапії МТХ та ГХ.

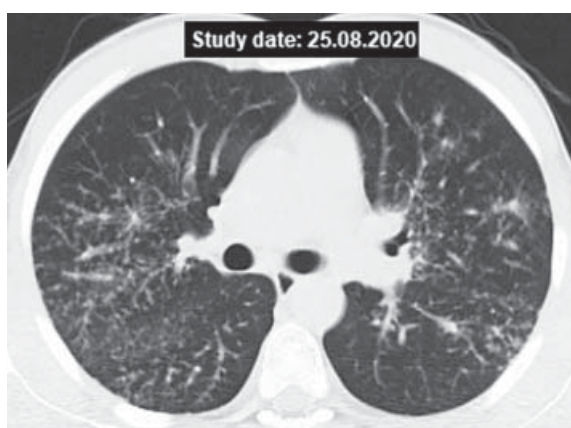


Рис. 5. КТ ОГП пацієнта Х., аксіальний зріз на рівні головних бронхів: помірна мікровузликова дисемінація переважно вздовж бронхосудинних пучків.

все-таки не вдалося (рис. 4, зліва).

Через 6 міс. лікування доза МТХ була зменшена до 10 мг/тиждень, призначений ГХ по 200 мг на добу. КТ-контроль через 3 міс комбінованої терапії показав майже повне зникнення вузликової дисемінації (рис. 4, праворуч), до кінця 6-го місяця лікування була досягнута повна ремісія. Лікування МТХ та ГХ було припинено з рекомендацією контрольного обстеження у клініці

через 6 міс.

Переносимість МТХ та ГХ клінічно була хорошою з незначним зменшенням вмісту лейкоцитів у крові (з $5,86 \times 10^9/\text{л}$ до $4,56 \times 10^9/\text{л}$). Рівень АЛТ зберігався у межах норми.

2. Пацієнт Х., 33 років, перебуває під наглядом у клініці з діагнозом: саркоїдоз легень, II стадія, рецидивуючий перебіг, із вересня 2020 року. Вперше діагноз саркоїдозу легень був встановлений в обласному пульмонологічному центрі у 2018 році. Двічі проводилася ГКС-терапія з позитивною відповіддю на ініціальну дозу препарату та прогресуванням у період переходу на режим підтримуючої терапії (відносна резистентність до ГКС).

На рисунку 5 представлений аксіальний зріз КТ легень при першому візиті пацієнта до клініки у період прогресування.

У зв'язку з відносною глюкокортикостероїдною резистентністю пацієнтові була призначена монотерапія МТХ у дозі 15 мг/тиждень, яка була малоефективною (рис. 6, зліва).

Частково це було пов'язано з перервою в лікуванні у зв'язку з перенесеним COVID-19 у легкій формі.

3 01 грудня 2021 року отримував комбіноване лікування МТХ по 10 мг/тиж та ГХ по 200 мг/добу протягом 4 місяців. В результаті було досягнуто клінічної ремісії з майже повним зникненням дисемінації в легенях (рис. 6, праворуч). Пацієнту було рекомендовано контрольний

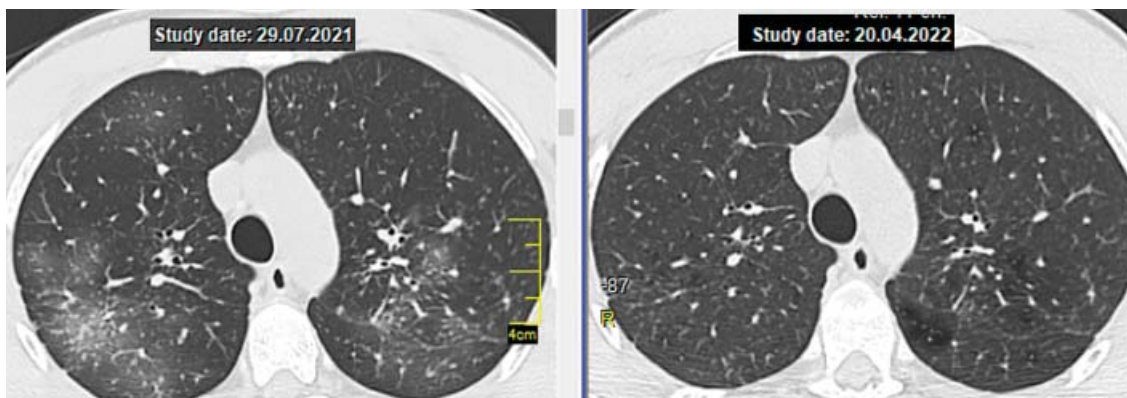


Рис. 6. КТ ОГП пацієнта Х. на рівні дуги аорти до та після 4 міс комбінованої терапії МТХ та ГХ: відновилися прозорість легень — зникли ділянки «матового скла», зберігаються небагаті щільні мікровузлики як наслідок фіброзу.

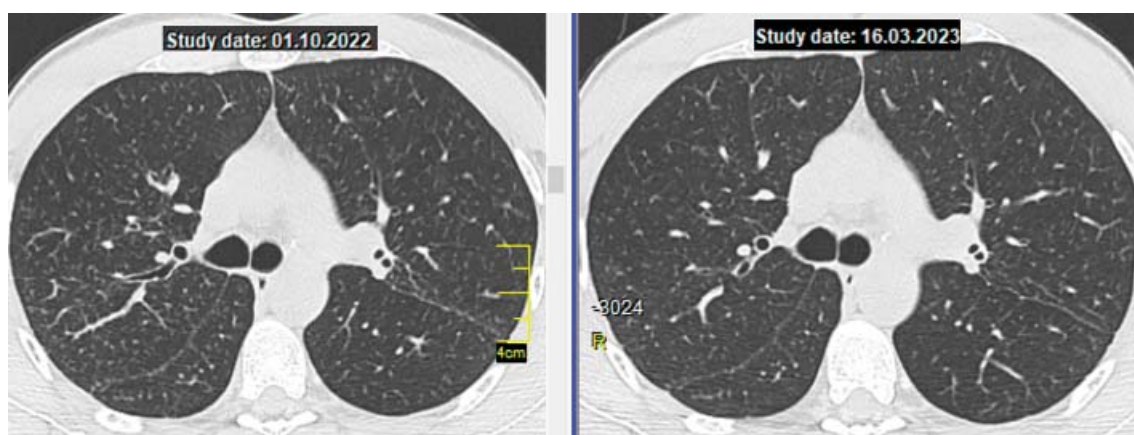


Рис.7. КТ ОГП пацієнта Х. на рівні біфуркації трахеї через 6 та 12 місяців після завершення комбінованої терапії МТХ та ГХ: КТ-картина в легенях стабільна.

візит до клініки через 6 міс.

На рисунку 7 – КТ ОГП пацієнта через 6 та 12 місяців після завершення терапії – ремісія зберігається.

Переносимість комбінованої терапії МТХ та ГХ клінічно була задовільною. Періодично виникала нудота, загальна слабкість у день прийому МТХ та меншою мірою наступного дня. Спостерігалось дворазове підвищення рівня АЛТ у крові. Симптоми гепатотоксичності були купіровані переходом на парентеральне введення МТХ та прийомом гепатопротекторів.

3. *Пацієнт Г.*, 26 років, наприкінці березня 2021 року звернувся до пульмонолога за місцем проживання зі скаргами на загальну слабкість, періодично сухий кашель. Був направлений у центр променевої діагностики щодо рентгенографії органів грудної порожнини (РГ ОГП). За висновком рентгенолога, хворому було встановлено діагноз атипової лівобічної верхньочасткової пневмонії, призначено антибактеріальну терапію препаратом із групи макролідів. Обстежений у протитуберкульозному диспансері, де туберкульозна етіологія патологічних змін у легенях була виключена.

Проведено КТ ОГП (рис. 8), результати якої дозволили запідозрити наявність саркоїдозу легень. Для уточнення діагнозу пацієнта було направлено до НІФП НАМН України.

У зв'язку з наявністю типових КТ-ознак саркоїдозного ураження, хворому було встановлено діагноз: сарко-

їдоз легень, II стадія, вперше виявлений.

Пацієнт мав досвід короткого застосування кортикостероїдів у середніх дозах з приводу інфекційно-алергічного міокардиту з розвитком серйозних психічних розладів, що супроводжувалися сильними головними болями та збудженням. У зв'язку з цим, в якості стартової терапії був призначений МТХ в дозі 15 мг/тиж.

Необхідно зазначити, що монотерапія МТХ у цій дозі супроводжувалася гематоксичним ефектом (зменшення вмісту лейкоцитів у крові до $3,28 \times 10^9/\text{л}$) та гепатотоксичною дією (збільшення рівня АЛТ у крові до 108 Од/л), незважаючи на застосування парентерального способу прийому препарату. У зв'язку з цим дозу МТХ періодично знижували до 10 мг/тиж до поліпшення гемограми.

КТ легень через 3 місяці терапії показала відсутність суттєвої позитивної динаміки симптомів (рис. 9, ліворуч) у зв'язку з чим було ухвалено рішення застосувати комбіновану терапію МТХ (10 мг/тиждень) та ГХ (200 мг/добу) протягом 3 міс.

Через 3 місяці лікування пацієнт відзначив зменшення загальної слабкості та інтенсивності сухого кашлю. На рисунку 9 праворуч відзначається позитивна динаміка КТ-симптомів – зникнення ділянок консолидації паренхіми та мікровузликової дисемінації. Переносимість МТХ та ГХ клінічно була задовільною. Вміст лейкоцитів у крові

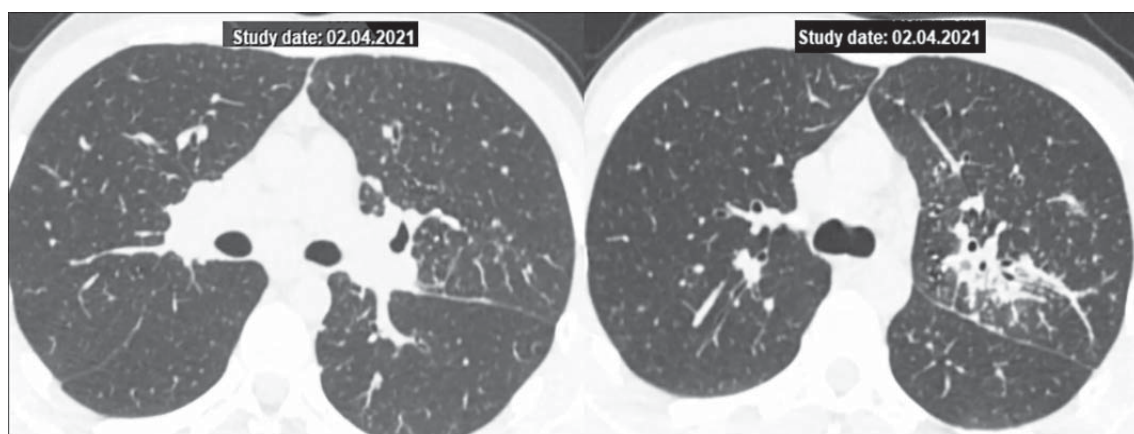


Рис. 8. КТ ОГП пацієнта Г.: двостороння прикоренева лімфаденопатія, мікровузликова дисемінація з переважно перилімфатичним розподілом, ділянка консолидації паренхіми в третьому сегменті зліва вздовж бронхо-судинного пучка.

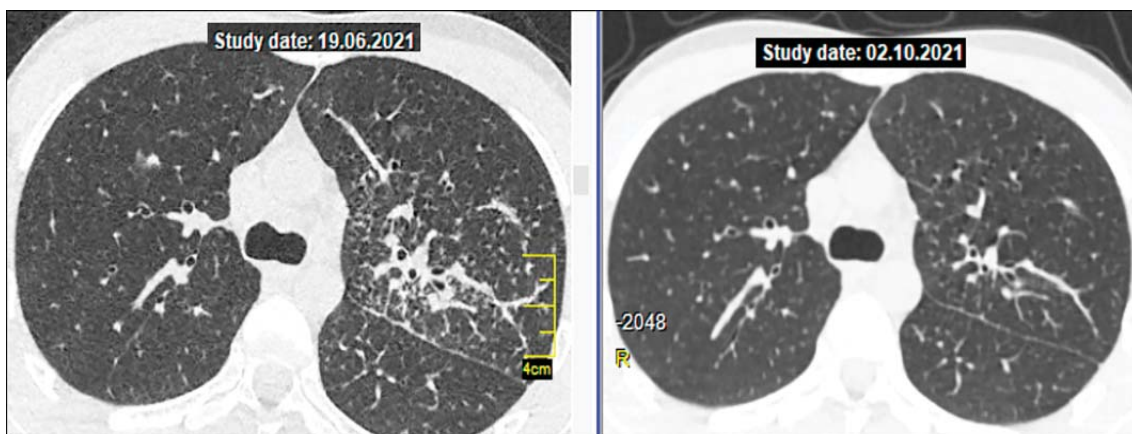


Рис. 9. КТ ОГП пацієнта Г.: ліворуч — після закінчення монотерапії МТХ; праворуч — після 3-міс. комбінованої терапії МТХ та ГХ.

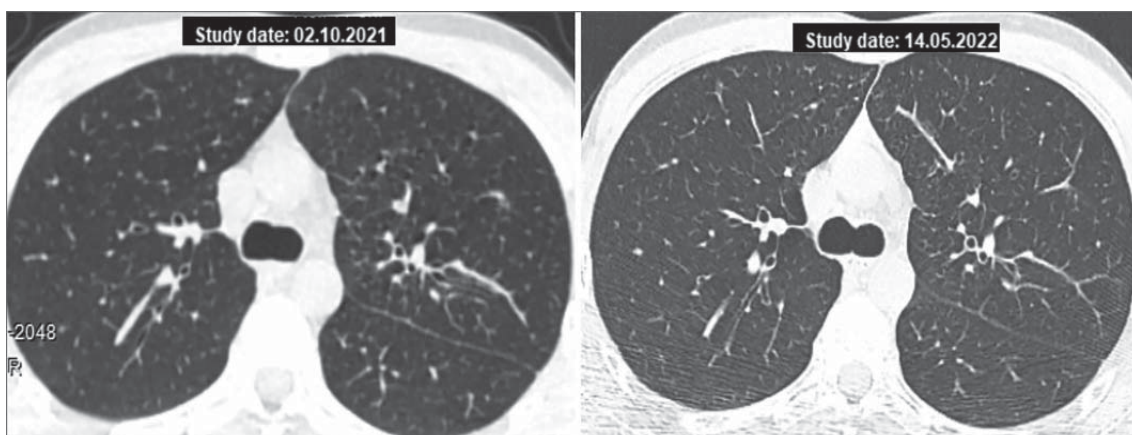


Рис. 10. КТ ОГП пацієнта Г.: ліворуч — після 3-міс. комбінованої терапії МТХ та ГХ; праворуч — після 7,5 міс. спостереження.

та АЛТ зберігалися в межах норми.

Лікування було припинено, призначено візит до клініки за півроку з КТ-контролем.

Через 7,5 місяців після закінчення терапії пацієнт почувається добре, кашель зник, загальна слабкість не турбує.

На рис. 10 представлені зрізи КТ на рівні біфуркації трахеї: зліва — безпосередньо після закінчення комбінованої терапії МТХ та ГХ; праворуч — через 7,5 міс. Ознак активізації саркоїдозу немає.

4. Пацієнтка К., 44 років. Вперше діагноз саркоїдозу

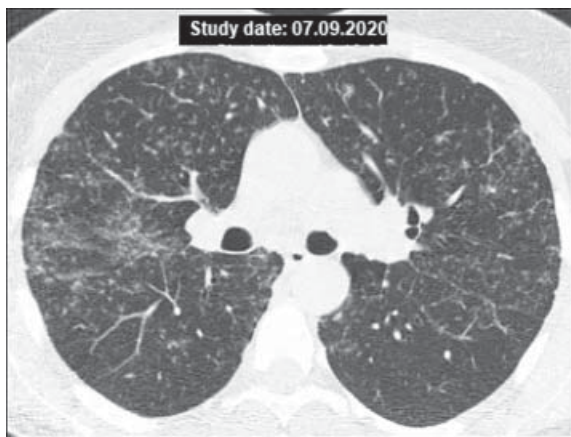


Рис. 11. Пацієнтки Т., 44 років, аксіальний зріз на рівні головних бронхів: помірна мікробузликорова дисемінація з переважно перилімфатичним розподілом.

легень був встановлений у 2019 році пульмонологом обласного центру, призначено лікування метилпреднізолоном у стартовій дозі 24 мг/добу з позитивним клінічним та рентгенологічним ефектом та активацією процесу при зниженні дози до підтримуючої — 8 мг/добу (рис. 11).

16.09.2020 звернулася до НІФП НАМН України для корекції терапії. Враховуючи відносну ГКС-резистентність, було призначено монотерапію МТХ у дозі 15 мг/тиж.

Переносимість препарату була задовільною, але в паренхімі зберігалася мікробузликорова дисемінація (рис. 12, зліва) у поєднанні з клінічними симптомами — загальна слабкість, сухий кашель.

Враховуючи недостатню ефективність монотерапії МТХ, пацієнтці було призначено комбіновану терапію МТХ (10 мг/тиж) та ГХ (200 мг/добу), яка реально проводилася з початку грудня 2021 до кінця березня 2022 року у зв'язку з перенесеним у легкій формі COVID-19.

На рисунку 12, праворуч відзначається позитивна динаміка КТ-симптомів, що свідчить про достатню ефективність комбінованої (ГХ+МТХ) терапії протягом 4 місяців.

Переносимість лікування була задовільною, лабораторні показники перебували у межах норми.

Підсумовуючи дані клінічних спостережень,

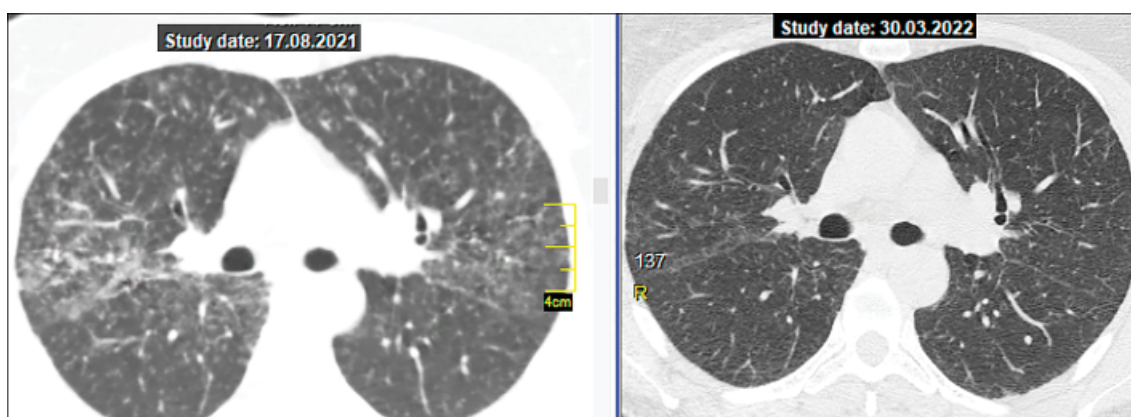


Рис. 12. КТ ОГП пацієнтки К., 44 років, ліворуч — після монотерапії МТХ; праворуч — після комбінованої терапії МТХ і ГХ.

можна зробити висновок, що комбінована терапія метотрексатом (15 мг/тиж) і гідроксихлорохіном (200 мг/добу) протягом не менше 3 місяців була досить ефективною у хворих на рефрактерний саркоїдоз легень при задовільній переносимості препаратів. Однак у двох випадках (16,7 %) спостерігалися серйозні побічні ефекти комбінованого лікування, які спричинили припинення терапії з переходом на лікування з використанням ГКС (виражена шкірна алергічна реакція та лейкоцитопенія зі зростанням АЛТ, що перевищують межі допустимого).

Віддалені результати комбінованого лікування препаратами першої та другої лінії терапії

Вивчення віддалених результатів комбінованої терапії хворих на рефрактерний саркоїдоз проводилося у пацієнтів, у яких вдалося досягти клінічної ремісії. В даний час проведена оцінка результатів лікування 13 пацієнтів у період від 6 до 12 місяців після закінчення терапії. Рецидиви зареєстровані у 5 (38,5 %), що за даними літератури можна віднести до невисокого рівня рецидивів саркоїдозу [17, 18]. З 10 випадків клінічної ремісії після лікування ГХ+МТХ рецидиви зареєстровані у 3 пацієнтів (30 %), з 2 випадків клінічної ремісії після ПФ+МП — у 1 (50 %), у пацієнтки після лікування ПФ+МТХ клінічна ремісія зберігається.

Необхідно відзначити, що в період від 6 до 12 місяців після закінчення специфічної терапії саркоїдозу спостерігається найбільша кількість рецидивів (так звані ранні рецидиви), у зв'язку з чим робота з вивчення віддалених результатів продовжується.

Висновки

1. Комбінована терапія ПФ+МП показала більш високу ефективність у лікуванні хворих на рефрактерний саркоїдоз у порівнянні з лікуванням ПФ+МТХ: частота початкової регресії на першому етапі лікування – 85,7 % та 12,5 %, відповідно, ($p < 0,05$), хоча при оцінці кінцевих результатів частота досягнення повної клінічної ремісії (28,6 % та 12,5 %, відповідно) достовірно не відрізнялася в обох групах.
2. Частота досягнення клінічної регресії через 6 місяців лікування ГХ у комбінації з МТХ (62,5 %) перевищувала аналогічний показник у групі ПФ+МП (28,6 %), проте статистичного підтвердження цих відмінностей не отримано ($p > 0,05$). Частота випадків неуспішної терапії на першому етапі лікування (3 міс.) також статистично не відрізнялася в обох групах хворих.
3. Серйозні побічні ефекти, що спричинили відміну подальшої терапії, спостерігалися загалом у 4 випадках (12,9 %): ознаки шлункової кровотечі у групі ПФ+МТХ, виражене запаморочення у групі ПФ+МП, пригнічення гемопоезу зі зменшенням лейкоцитів, тромбоцитів до неприпустимого рівня та виражена шкірна алергічна реакція на ГХ у групі ГХ+МТХ. Типові для ПФ, МТХ і МП побічні ефекти, що купировалися симптоматичними засобами або зміною режиму прийому препаратів, спостерігалися у більшості пацієнтів (18 з 31 — 58 %).
4. Вивчення віддалених результатів комбінованої терапії у 13 хворих на рефрактерний саркоїдоз, у яких вдалося досягти клінічної ремісії, виявило рецидиви у період від 6 до 12 місяців після закінчення терапії в 5 випадках (38,5 %), що, за даними літератури, можна віднести до помірного рівня рецидивів саркоїдозу.
5. Результати комбінованої терапії ПФ+МТХ (припинення лікування внаслідок серйозного побічного ефекту та неефективність вже на першому етапі терапії) не дають підстав для рекомендації цієї комбінації препаратів у лікуванні пацієнтів з рефрактерним саркоїдозом легень.
6. Незважаючи на успішне застосування комбінованої (ГХ+МТХ та ПФ+МТХ) терапії у більшості пацієнтів з рефрактерним саркоїдозом, досить висока частота серйозних побічних ефектів потребує строго персоналізованого лікування з регулярним контролем клітинного складу крові, функціональних показників стану печінки та нирок.

ЛІТЕРАТУРА

1. Arkema EV, Cozier YC. Epidemiology of sarcoidosis: current findings and future directions. *Ther Adv Chronic Dis.* 2018;9(11):227–240. doi:10.1177/2040622318790197
2. Duncan ME, Goldacre MJ. Mortality trends for tuberculosis and sarcoidosis in England. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2012;16(1):38–42.
3. Erdal BS, Clymer BD, Yildiz VO, et al. Unexpectedly high prevalence of sarcoidosis in a representative U.S. Metropolitan population. *Respir. Med.* 2012;106(6):893–899.
4. Swigris JJ, Olson AL, Huie TJ, et al. Sarcoidosis-related mortality in the United States from 1988 to 2007. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011;183(11):1524–1530.
5. Baughman RP, Valeyre D, Korsten P, et al. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2021. <https://doi.org/10.1183/13993003.04079-2020>.
6. Korsten P, Strohmayer K, Baughman RP, et al. Refractory pulmonary sarcoidosis: proposal of a definition and recommendations for the diagnostic and
7. Sweiss NJ, Lower EE, Mirsaeidi M, et al. Rituximab in the treatment of refractory pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2014;43(5):1525–1528. doi:10.1183/09031936.00224513
8. El Jammal T, Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, et al. Refractory sarcoidosis: a review. *Ther Clin Risk Manag* 2020;16:323–345.
9. Sakkat A, Cox G, Khalidi N, et al. Infliximab therapy in refractory sarcoidosis: a multicenter real-world analysis. *Respiratory Research.* 2022;23:54. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-01971-5>
10. Jamilloux Y, Cohen Aubart F, Chapelon-Abrie C, et al. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in refractory sarcoidosis: A multicenter study of 132 patients. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2017;47(2):288–294.
11. Clegg DO, Dietz F, Duffy J, et al. Safety and efficacy of hydroxychloroquine as maintenance therapy for rheumatoid arthritis after combination therapy with methotrexate and hydroxychloroquine. *J. Rheumatol.* 1997;24(10):1896–1902.
12. O'Dell JR, Leff R, Paulsen G, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications: results of a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum/* 2002;46(5):1164–1170. doi: 10.1002/art.10228.
13. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, et al. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis: A network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010227.pub2>
14. Tong Z, Dai H, Chen B, et al. Inhibition of cytokine release from alveolar macrophages in pulmonary sarcoidosis by pentoxifylline: comparison with dexamethasone. *Chest.* 2003;124(4):1526–1532. PubMed: 14555589.
15. Marques LJ, Zheng L, Poulakis N, et al. Pentoxifylline inhibits TNF-alpha production from human alveolar macrophages. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999;159(2):508–511. PubMed: 9927365.
16. Judson MA, Veltkamp M, Grutters JC. The pulmonary manifestations of sarcoidosis. *Pulmonary sarcoidosis: A Guide for the practicing clinician.* Humana Press, brand of Springer. 2014:19–40. Available at: <https://link.springer.com/book/10.1007%2F978-1-4614-8927-6>
17. Baughman RP, Judson MA, Teirstein A, et al. Presenting characteristics as predictors of duration of treatment in sarcoidosis. *QJM.* 2006;99:307–315.
18. 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.

REFERENSES

1. Arkema EV, Cozier YC. Epidemiology of sarcoidosis: current findings and future directions. *Ther Adv Chronic Dis.* 2018;9(11):227–240. doi:10.1177/2040622318790197
2. Duncan ME, Goldacre MJ. Mortality trends for tuberculosis and sarcoidosis in England. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2012;16(1):38–42.
3. Erdal BS, Clymer BD, Yildiz VO, et al. Unexpectedly high prevalence of sarcoidosis in a representative U.S. Metropolitan population. *Respir. Med.* 2012;106(6):893–899.
4. Swigris JJ, Olson AL, Huie TJ, et al. Sarcoidosis-related mortality in the United States from 1988 to 2007. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011;183(11):1524–1530.
5. Baughman RP, Valeyre D, Korsten P, et al. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2021. <https://doi.org/10.1183/13993003.04079-2020>.
6. Korsten P, Strohmayer K, Baughman RP, et al. Refractory pulmonary sarcoidosis: proposal of a definition and recommendations for the diagnostic and
7. Sweiss NJ, Lower EE, Mirsaeidi M, et al. Rituximab in the treatment of refractory pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2014;43(5):1525–1528. doi:10.1183/09031936.00224513
8. El Jammal T, Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, et al. Refractory sarcoidosis: a review. *Ther Clin Risk Manag* 2020;16:323–345.
9. Sakkat A, Cox G, Khalidi N, et al. Infliximab therapy in refractory sarcoidosis: a multicenter real-world analysis. *Respiratory Research.* 2022;23:54. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-01971-5>
10. Jamilloux Y, Cohen Aubart F, Chapelon-Abrie C, et al. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in refractory sarcoidosis: A multicenter study of 132 patients. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2017;47(2):288–294.
11. Clegg DO, Dietz F, Duffy J, et al. Safety and efficacy of hydroxychloroquine as maintenance therapy for rheumatoid arthritis after combination therapy with methotrexate and hydroxychloroquine. *J. Rheumatol.* 1997;24(10):1896–1902.
12. O'Dell JR, Leff R, Paulsen G, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications: results of a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum/* 2002;46(5):1164–1170. doi: 10.1002/art.10228.
13. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, et al. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis: A network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010227.pub2>
14. Tong Z, Dai H, Chen B, et al. Inhibition of cytokine release from alveolar macrophages in pulmonary sarcoidosis by pentoxifylline: comparison with dexamethasone. *Chest.* 2003;124(4):1526–1532. PubMed: 14555589.
15. Marques LJ, Zheng L, Poulakis N, et al. Pentoxifylline inhibits TNF-alpha production from human alveolar macrophages. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999;159(2):508–511. PubMed: 9927365.
16. Judson MA, Veltkamp M, Grutters JC. The pulmonary manifestations of sarcoidosis. *Pulmonary sarcoidosis: A Guide for the practicing clinician.* Humana Press, brand of Springer. 2014:19–40. Available at: <https://link.springer.com/book/10.1007%2F978-1-4614-8927-6>
17. Baughman RP, Judson MA, Teirstein A, et al. Presenting characteristics as predictors of duration of treatment in sarcoidosis. *QJM.* 2006;99:307–315.
18. 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.