

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель

министра здравоохранения

_____ В.В. Колбанов

22 февраля 2006 г.

Регистрационный № 88-0905

**ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ САРКОИДОЗОМ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОРТИКОСТЕРОИДОВ**

Инструкция по применению

Учреждение-разработчик: Научно-исследовательский институт пульмонологии и фтизиатрии

Автор: канд. мед. наук Г.Л. Бородина

В связи с тем, что этиология саркоидоза органов дыхания до настоящего времени не установлена, многие вопросы, связанные с лечением этого заболевания, остаются открытыми, а сама проблема является предметом непрекращающихся дискуссий. Все существующие методы лечения являются лишь патогенетическими.

Оптимизм и надежда на прогресс в тактике лечения саркоидоза в середине XX века были связаны с широким использованием системных **кортикостероидов**, применение которых при саркоидозе основано на иммуносупрессивном и антипролиферативном эффектах, а также мощном противовоспалительном действии. Однако вопрос о показаниях к началу кортикостероидной терапии до сих пор не решен однозначно. Основная сложность в определении лечебной тактики заключается в отсутствии четких прогностических критериев и возможности достоверно прогнозировать течение заболевания у пациентов.

В последнее десятилетие отношение к кортикостероидам стало гораздо более сдержанным, что объясняется отсутствием убедительных, с точки зрения доказательной медицины, свидетельств того, что они каким-то образом влияют на естественное течение и прогноз саркоидоза. Кортикостероиды могут приводить к временной ремиссии гранулематозных изменений, но не препятствуют развитию пневмофиброза. В то же время, кортикостероиды способствуют рецидивированию процесса, в особенности при назначении коротких курсов лечения и их прерывании. При оценке отдаленных результатов лечения стало очевидным, что если у пациентов нет экстренных показаний для назначения стероидов, то их назначение непосредственно после выявления саркоидоза имеет скорее негативное значение и приводит к развитию прогностически наименее благоприятных волнообразно текущих и рецидивирующих форм заболевания. К тому же, назначение стероидов сразу после верификации диагноза лишает пациента шанса на спонтанную регрессию заболевания, при которой практически не встречаются рецидивы. Еще один важный аспект - частота и серьезность возможных побочных эффектов стероидов, которые иногда стано-

вятся тяжелее самого заболевания.

По мнению большинства ведущих специалистов по саркоидозу, только 10-15 % больных нуждаются в назначении системных стероидов сразу после верификации диагноза. В целом, показания к назначению системных глюкокортикоидов постепенно сужаются, а выжидательная тактика завоевывает все большее распространение.

Проведенный анализ обоснованности назначения кортикостероидов показал, что в настоящий момент в Республике Беларусь имеет место необоснованно частое назначение системных стероидов при недостаточной длительности рекомендуемого курса лечения и редкое использование альтернативных методов лечения.

АБСОЛЮТНЫЕ ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ СИСТЕМНЫХ СТЕРОИДОВ ПРИ САРКОИДОЗЕ

1. Наличие тяжелых внелегочных поражений (сердца, нервной системы, за исключением изолированного паралича лицевого нерва, глаз);
2. Прогрессирование заболевания (нарастание клинических симптомов, особенно кашля и одышки, увеличение объема поражения легких, снижение ЖЕЛ, вовлечение в процесс новых органов и систем, длительная гиперкальциемия);
3. Рецидивы с выраженными клиническими проявлениями и нарушением ФВД.

В остальных случаях вопрос о назначении стероидов решается индивидуально после динамического наблюдения за больным в течение 3-12 месяцев.

Терапевтическая тактика при медиастинальной форме саркоидоза (впервые выявленный активный процесс):

1. При отсутствии клинических проявлений (за исключением синдрома Лефгрена) и нарушений ФВД - выжидательная тактика с использованием альтернативных методов лечения (антиоксиданты: α -токоферол, антиоксикапс,

ацетилцистеин, эссенциальные фосфолипиды по 5,0 в/венно ежедневно, а затем по 2 капсулы 3 раза в сут перорально курсами по 2-3 месяца; препараты, способствующие синтезу и нормализации состава легочного сурфактанта: амброксол в дозе 90-180 мг/день курсами по 20 дней, эссенциальные фосфолипиды; антицитокиновая терапия: пентоксифиллин перорально в дозе 600-1200 мг в сутки в течение 6 месяцев; «противомалярийные» препараты: хлорохин по 750 мг/сут в течение 2-х месяцев, 500 мг/сут в течение 2-х месяцев и 250 мг/сут в течение 2-х, и гидроксихлорохин - 200 мг/сут или через день в течение 9 месяцев) с клинико-рентгенологическим контролем через каждые 3-6 месяцев.

2. При появлении клинических симптомов и прогрессировании процесса вопрос о назначении стероидов пересматривается.

3. При наличии обструктивного синдрома с жалобами на кашель, одышку и обструктивными нарушениями ФВД применяются системные и (или) ингаляционные стероиды в зависимости от степени выраженности синдрома.

4. У больных с синдромом Лефгрена вероятность спонтанного излечения особенно высока, поэтому для ликвидации суставного синдрома следует ограничиться нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). В отдельных случаях, если суставной синдром не купируется НПВП, системные стероиды в суточной дозе 15-20 мг могут быть назначены на срок до ликвидации клинических проявлений.

Терапевтическая тактика при легочно-медиастинальной форме саркоидоза (впервые выявленный активный процесс)

1. Учитывается распространенность процесса в легких и активность саркоидоза.

2. При бессимптомном течении (за исключением синдрома Лефгрена) и отсутствии нарушений ФВД - альтернативные методы лечения (антиоксиданты: α -токоферол, антиоксикапс, ацетилцистеин, тиосульфат натрия, эссенциальные фосфолипиды; препараты, способствующие синтезу легочного сурфактанта: амброксол в дозе 180 мг в сут курсами по 20 дней; антицитокиновая те-

рапия; «противомалярийные» препараты) с клинико-рентгенологическим контролем на протяжении 3-6 месяцев.

3. При наличии серьезных экстраторакальных поражений, респираторных жалоб, нарушений ФВД и прогрессировании процесса в легких используются системные стероиды.

***Терапевтическая тактика при легочной форме саркоидоза
(впервые выявленный активный процесс)***

1. Легочная форма процесса, как наиболее неблагоприятная с прогностической точки зрения, обычно нуждается в назначении стероидов, так как при длительной выжидательной тактике чаще формируются необратимые склеротические и фиброзные изменения.

2. При бессимптомном течении и нормальной ФВД возможна выжидательная тактика в течение 3-6 месяцев (антиоксиданты; препараты, способствующие синтезу легочного сурфактанта; антицитокиновая терапия; «противомалярийные» препараты).

3. При отсутствии эффекта, прогрессировании процесса, появлении клинических симптомов или вовлечении в процесс новых органов назначают системные стероиды.

Терапевтическая тактика при саркоидозе с наличием выраженного пневмофиброза

1. Системные стероиды обычно показаны, несмотря на то, что не влияют на фиброзную ткань, так как наряду с необратимым фиброзом может наблюдаться активный альвеолит. Стероиды в таких случаях позволяют уменьшить выраженность клинической симптоматики, привести к рассасыванию свежих инфильтративных изменений в легких и улучшить ФВД.

2. Если в течение 3-4 месяцев нет эффекта, стероиды необходимо отменить и назначить антифибротическую терапию.

3. При неактивном процессе стероиды неэффективны и не показаны.

СХЕМА ЛЕЧЕНИЯ СИСТЕМНЫМИ КОРТИКОСТЕРОИДАМИ

1. Оптимальная, с точки зрения соотношения эффективности и побочных действий лечения, начальная суточная доза 25-35 мг эквивалента преднизолона в сутки.

а. при достижении положительного эффекта (через 20-40 сут) дозу кортикостероидов постепенно уменьшают (в среднем по 5 мг в месяц) до минимально эффективной поддерживающей дозы (5-15 мг);

б. общая длительность курса не менее 10-12 месяцев, так как назначение коротких курсов способствует развитию рецидивов заболевания;

с. для снижения частоты и выраженности побочных реакций возможен интермиттирующий (то есть через день) прием преднизолона в дозе 0,5 мг/кг (обычно после достижения рентгенологического эффекта на этапе снижения дозы стероидов);

д. при наличии серьезных экстраторакальных повреждений и генерализованных процессах рекомендуются более высокие дозы преднизолона (1 мг/кг в сутки).

Пульс-терапия. Самым агрессивным режимом использования глюкокортикостероидов является пульс-терапия, т.е. назначение преднизолона в дозе 5мг/кг в сут внутривенно капельно трехкратно с интервалом в 3 дня в сочетании с пероральным приемом преднизолона в дозе 0,5 мг/кг в сутки на 2-й день после внутривенного введения. Затем доза преднизолона «per os» постепенно в течение месяца снижается до 0,25 мг/кг в сут, а потом еженедельно на 2,5мг до достижения 0,15 мг/кг в сут.

Используется только при наиболее тяжелых, преимущественно генерализованных формах саркоидоза, сопровождающихся поражением сердца и нервной системы, так как риск побочных реакций значительно возрастает. Непосредственная эффективность весьма высока, но в настоящее время отсутствуют данные по оценке отдаленных результатов.

ИНГАЛЯЦИОННЫЕ КОРТИКОСТЕРОИДЫ

Абсолютные показания для назначения

- бронхообструктивный синдром при саркоидозе;

- изменения слизистой бронхов при фибробронхоскопии (бугорковые изменения).

В остальных случаях вопрос решается индивидуально.

Ингаляционные кортикостероиды в средне-терапевтических дозировках (800-1000 мкг 2 раза в сутки, в том числе с помощью небулайзера) применяются преимущественно в виде комбинированного лечения с целью снижения дозы системных стероидов. В таких случаях доза системных стероидов может быть снижена до 0,25 мг/кг.

В качестве монотерапии их используют при наличии противопоказаний к системным стероидам, отказе больного от их приема, при развитии осложнений в процессе лечения системными стероидами, в случае неэффективности альтернативных методов лечения при небольшом объеме поражения. Общая длительность приема ингаляционных кортикостероидов при монотерапии - 10-15 месяцев.

Таким образом, врач должен осознавать, что назначение системных кортикостероидов при саркоидозе - очень ответственный шаг, и решение об их назначении должно приниматься индивидуально на основе тщательного анализа всех клинических данных. Внедрение современных подходов к гормональной терапии при саркоидозе будет способствовать повышению эффективности лечения и качества жизни пациентов, снижению частоты побочных эффектов и, в конечном счете, уменьшению сроков временной нетрудоспособности.