ROLE OF PLASMA REPLACEMENT SUBSTANCES IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD IN ONCOLOGICAL PATIENTS AFTER THORACIC OPERATIONS

N. V. Krasnoselskyi, E. N. Krut'ko, O. N. Yurchenko, S. N. Kalinich (Kharkov, Ukraine)

Grigoriev Institute of Medical Radiology of National Academy of Medical Science of Ukraine

The aim of the research was to study the effectiveness of the small volume infusion of 10 % solution of hydroxyethyl starch (HES 10 %) in the early postoperative period in oncological patients after operations on the lungs. On the base of Institute of Medical Radiology named after S. P. Grigoriev 34 patients with tumors of the lungs at the age of 48–72 years have been studied. For these patients surgical operations with thoracotomy were held. Within the next two days infusion of HES 10 % in volume of 10–20 ml per kg infusion at a rate of 40 ml per hour for 15 hours per day was carried out for all these patients. Oral rehydration was not limited since the first postoperative day. After conducted therapy patients' systemic hemodynamics was recovered, pulmonary hyperhydration was stopped and endogenous metabolic changes were normalised. Laboratory tests were normal. Small volume infusion of HES 10 % positively effects on the main hemodynamic parameters, increases colloid osmotic pressure, recovers the microvascular hemodynamics, reduces systemic hyperhydration, and reduces lung tissue oedema, which promotes the growth of ventilation-perfusion ratio.

Key words: hydroxyethyl starch; oncological patients; thoracotomy.

УДК 616.24–002.582.036–092

DOI 10.31640/JVD.5-6.2018(10)

Надійшла 15.11.2017

Г. Л. ГУМЕНЮК^{1,2}, Є. О. МЕРЕНКОВА² (Київ)МОЖЛИВОСТІ ІМУНОСУПРЕСИВНОЇ ТЕРАПІЇ
У ХВОРИХ НА САРКОЇДОЗ ЛЕГЕНЬ¹ Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика;² ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології
ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» <gumenuk@ifp.kiev.ua>

Вивчено ефективність та переносимість метотрексату у хворих з протипоказаннями до призначення або вираженим побічним ефектом глюкокортикостероїдів. Застосування метотрексату в дозі 10 мг/тиж було ефективним (досягнення клінічного вилікування або регресії процесу) у 16 (84,2 %) з 19 обстежених. Виражені побічні дії метотрексату, які зумовили відміну препарату, спостерігали у 2 хворих (медикаментозно-індукований пневмоніт та підвищення рівня АлАТ в крові в 4 рази). Загалом імуносупресивну терапію з використанням метотрексату в дозі 10 мг/тиж хворі на саркоїдоз органів дихання переносили задовільно.

Ключові слова: саркоїдоз органів дихання; глюкокортикостероїди; метотрексат; ефективність; переносимість.

Вступ. Основними препаратами в лікуванні саркоїдозу є системні глюкокортикостероїди (ГКС) [4, 8], ефективність яких доведено у декількох рандомізованих дослідженнях [7, 8].

У пацієнтів трьох категорій проведення ГКС-терапії неможливе. До першої з них належать хворі з протипоказаннями до лікування ГКС; до другої – пацієнти з вираженою побічною дією ГКС, що вимагає відміни препарату; до третьої – хворі з резистентністю до ГКС-терапії [2, 3].

Протипоказання до призначення ГКС такі: алергія до синтетичних стероїдів, цукровий діабет, остеопороз, перелом, асептичний некроз кісток, тяжка артеріальна гіпертензія, глаукома, виразкова хвороба шлунка й дванадцятипалої кишки, тромбоз, системний мікоз, хронічна гнійна інфекція, туберкульоз, вірусні інфекції, системний мікоз, психічні захворювання, синдром Кушинга, тромбоемболічний синдром [2].

До виражених побічних дій, що зумовлюють відміну ГКС, належать: алергія до синтетичних стероїдів, остеопороз, перелом, асептичний некроз кісток, стероїдний діабет, стероїдна виразка шлунка й кишечника, шлунково-кишкова кровотеча, психоз, симптоми менінгізму, ейфорія, депресія, безсоння, стероїдний васкуліт, загострення хронічних інфекцій, в тому числі туберкульозу, приєднання вторинної інфекції, задня субкапсулярна катаракта, глаукома [2].

У випадку протипоказань, виражених побічних дій і резистентності до ГКС-терапії призначають препарати другої лінії, основне місце серед яких посідають імуносупресанти – метотрексат, азатиоприн і лефлуномід [2, 9].

Дослідження з вивчення ефективності імуносупресантів у лікуванні хворих на саркоїдоз органів дихання нечисленні, проведено тільки одне рандомізоване дослідження ефективності метотрексату на невеликій групі хворих (24 особи) [5]. Експертами Всесвітньої асоціації саркоїдозу та інших гранульоматозних розладів (WASOG) проведено аналіз даних літератури про ефективність метотрексату в обмежених серіях спостережень і розроблено загальні рекомендації з його застосування [6].

Мета дослідження – вивчити ефективність і переносимість метотрексату у хворих з протипоказаннями до призначення або тяжкими побічними діями ГКС.

Матеріали і методи. Обстежено 19 хворих на саркоїдоз органів дихання II стадії (14 жінок і 5 чоловіків у віці від 31 до 67 років).

У 16 хворих терапію метотрексатом застосовували як стартову у зв'язку з протипоказаннями до призначення ГКС: гіпертонічна хвороба у поєднанні з ожирінням (6 осіб), цукровий діабет типу 2 (6 осіб), ожиріння II–III ступеня (3 особи), виразкова хвороба шлунка (1 особа).

У 3 хворих метотрексат призначено у зв'язку з побічною дією попередньої ГКС-терапії – остеопорозу, що є протипоказанням до подальшого застосування ГКС.

Остеопороз діагностовано у 3 жінок у віці 47 років і старше. Захворювання клінічно проявлялося у болі в поперековій ділянці, крижах, у тазостегнових та інших великих суглобах, а також у м'язах. Спочатку біль турбував тільки при фізичних навантаженнях, потім ставав стійкіший, найчастіше турбував цілодобово. Діагноз остеопорозу підтверджено у спеціалізованих ортопедичних установах на підставі рентгенологічних даних, а також результатів денситометрії. Хворим призначено специфічну терапію.

Клінічні ознаки саркоїдозу спостерігали у 16 пацієнтів, у 3 діагноз встановлено після профілактичного рентгенологічного дослідження.

Діагноз встановлено на підставі виявлення у хворих високоспецифічних симптомів при проведенні комп'ютерної томографії високої роздільної здатності (КТВР): двосторонню прикореневу лімфаденопатію спостерігали у всіх випадках, збільшення медіастинальних лімфатичних вузлів паратрахеальної групи праворуч і в ділянці аорто-пульмонального вікна – у 10 пацієнтів, ретикуло-вузликовий та вузликовий патерни ураження паренхіми легень з перилімфатичним розподілом вузликів – у 18 хворих.

Атипові КТ-прояви саркоїдозу виявлено у 7 хворих: в ділянці консолідації – у 4, легеневі вузли – у 2, дифузійне зниження прозорості паренхіми за типом «матового скла» – у 1. Разом з тим атипові КТ-ознаки в усіх випадках поєднувалися з класичними високоспецифічними симптомами і тому не вимагали застосування додаткових методів дослідження.

Усім пацієнтам призначено метотрексат у дозі 10 мг 1 раз на тиждень. Для зниження імовірності побічних ефектів застосовували фолієву кислоту в дозі 5 мг/тиж. Перед початком терапії й щомісяця в процесі терапії проводили загальний аналіз крові, визначали концентрацію АлАТ, АсАТ, загального і прямого білірубіну, креатиніну.

Результати лікування оцінювали з урахуванням клінічних і функціональних даних, за результатами КТ, яку проводили до терапії, через 3 (візит 2 – V2)

і 6 (візит 3 – V3) місяців лікувального періоду. Під час кожного візиту проводили клінічне обстеження, спірометрію, контролювали розвиток можливих побічних ефектів терапії.

Результати та їх обговорення. У таблиці наведено результати лікування хворих.

Результати терапії метотрексатом хворих з протипоказаннями і вираженими побічними діями глюкокортикостероїдів ($n = 19$)

Результат лікування	V2 (3 міс терапії) порівняно з V1	V3 (6 міс терапії) порівняно з V2
Клінічне вилікування з нормалізацією КТ-даних	–	6
Регресія	14	10
Стабілізація	4	1
Прогресування	1	2

Через 3 міс терапії метотрексатом у більшості пацієнтів (14 – 73,7 %) спостерігали ознаки регресії саркоїдозу, у 4 – стабілізацію процесу, у 1 пацієнта – прогресування процесу: збільшення поширеності й щільності вузликової дисемінації в паренхімі. Лікування хворих із стабілізацією було продовжено у попередньому режимі, у хворого з прогресуванням захворювання дозу метотрексату збільшили до 15 мг/тиж.

Через 6 міс лікування у 6 (31,6 %) пацієнтів досягнуто клінічного вилікування із зникненням КТ-ознак двосторонньої прикореневої і медіастинальної лімфаденопатії, вузликової дисемінації в паренхімі легенів. Нормалізація КТ-даних свідчить про зникнення скупчень саркоїдних гранульом у вигляді вузликів, вузлів і консолидацій, однак у більшості хворих гранульоми ще зберігаються в легенях на ультратрастурному рівні, недоступному для візуалізації радіологом [10]. Припинення терапії на цьому етапі часто призводить до рецидивів саркоїдозу. У зв'язку з цим терапію хворих з клінічним вилікуванням було продовжено протягом 6 міс, при цьому доза метотрексату залишалася стабільною (10 мг/тиж).

У 10 (52,6 %) хворих через 6 міс терапії порівняно з попереднім візитом (V2) відмічали ознаки регресії, лікування хворих продовжено в попередньому режимі. В 1 хворого під час візиту 3 (V3) спостерігали стабілізацію процесу, в зв'язку з чим дозу метотрексату було збільшено до 15 мг/тиж. Двом пацієнтам з прогресуванням саркоїдозу, крім збільшення дози метотрексату, призначено препарат першої лінії пентоксифілін у максимальній дозі (1200 мг/доба).

Підсумовуючи результати досліджень, можемо зазначити, що застосування метотрексату в лікуванні хворих на саркоїдоз з протипоказаннями або вираженими побічними діями ГКС було ефективним (досягнення клінічного вилікування або регресії процесу) у 16 з 19 (84,2 %).

Виражених побічних ефектів метотрексату в процесі терапії не відмічено. У 2 пацієнтів на початку лікувального періоду спостерігали шлунково-кишкові розлади: у 1 – нудоту, у 1 – діарею в день прийому препарату. Хворим було рекомендовано розподілити дозу препарату на два прийоми – по 5 мг 2 рази на тиждень, у результаті чого шлунково-кишкові порушення не виникали.

Висновок. Застосування метотрексату в дозі 10 мг/тиж у лікуванні хворих на саркоїдоз з протипоказаннями або вираженими побічними діями ГКС ефективно (досягнення клінічного вилікування або регресії процесу) у середньому в 84 % хворих. Для імуносупресивної терапії метотрексатом у дозі 10 мг/тиж характерна задовільна переносимість.

Список літератури

1. Гаврисюк В. К., Гуменюк Г. Л., Меренкова Е. А. и др. Показания к применению глюкокортикостероидов в лечении боль-
1. Gavrisyuk V. K., Gumeniuk G. L., Merenkova I. A. i dr. Pokazaniya k primeneniyu glyukokortikosteroidov v lechenii bol'nyh sarko-

- ных саркоидозом органов дыхания // Укр. пульмонолог. журн. – 2015. – № 4. – С. 5–8.
2. *Наказ МОЗ України «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз» № 634 від 08.09.2014 р.*
3. *Саркоїдоз органов дыхания / Под ред. В. К. Гаврисюка. – К., 2015. – 192 с.*
4. *Baughman R. P., Judson M. A., Teirstein A. et al. Presenting characteristics as predictors of duration of treatment of sarcoidosis // QJM. – 2006. – Vol. 99. – P. 307–315.*
5. *Baughman R. P., Winget D. B., Lower E. E. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of double blind, randomized trial // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. – 2000. – Vol. 17. – P. 60–66.*
6. *Cremers J. P., Marjolein Drent, Aalt Bast 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. – Vol. 19. – P. 545–561.*
7. *Gibson G. J., Prescott R. J., Muers M. F. et al. British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long term corticosteroid treatment // Thorax. – 1996. – Vol. 51. – P. 238–247.*
8. *Pietinalho A., Pentti Tukiainen, Tari Haahetla et al. Early treatment of study II sarcoidosis improves 5-year pulmonary function // Chest. – 2002. – Vol. 121. – P. 24–31.*
9. *Schutt A. C., Bullington W. M., Judson M. A. Pharmacotherapy for pulmonary sarcoidosis: a Delphi consensus study // Respir. Med. – 2010. – Vol. 104, N 5. – P. 717–723.*
10. *Veltkamp M., Grutters J. C. The pulmonary manifestations of sarcoidosis // Pulmonary sarcoidosis / M. A. Judson Editor. – Humana Press – brand of Springer, 2014. – P. 19–40.*

ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ САРКОИДОЗОМ ЛЁГКИХ

Г. Л. Гуменюк, Е. А. Меренкова (Киев)

Изучена эффективность и переносимость метотрексата у больных с противопоказаниями к назначению или тяжёлыми побочными эффектами глюкокортикостероидов. Применение метотрексата в дозе 10 мг/нед было эффективным (достижение клинического излечения или регрессии процесса) у 16 из 19 (84,2 %) обследованных больных. Выраженные побочные действия метотрексата, обусловившие отмену препарата, наблюдали у 2 (лекарственно-индуцированный пневмонит и четырехкратное повышение уровня АЛТ в крови). В основном для иммуносупрессивной терапии больных саркоидозом органов дыхания с использованием метотрексата в дозе 10 мг/нед характерна удовлетворительная переносимость.

Ключевые слова: саркоидоз органов дыхания; глюкокортикостероиды; метотрексат; эффективность; переносимость.

POSSIBILITIES OF IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY IN PATIENTS WITH PULMONARY SARCOIDOSIS

G. L. Gumeniuk^{1,2}, E. A. Merenkova² (Kyiv, Ukraine)

¹National medical academy for advanced training named after P. L. Shupik;

²SO «National institute of phthisiology and pulmonology named after F. G. Yanovskyi NAMS of Ukraine»

Efficacy and safety of methotrexate was studied in sarcoidosis patients with contraindications for use or serious adverse reactions of glucocorticosteroids. Methotrexate, used in dose 10 mg/week, was effective: clinical cure or clinical regression outcome were registered in 16 out of 19 patients (84,2 %). Serious adverse effects, requiring discontinuation of methotrexate, occurred in two cases (drug-induced pneumonitis and 4-fold elevation of blood ALT level). In general, immunosuppressive therapy with methotrexate 10 mg weekly in patients with sarcoidosis was tolerated quite well.

Key words: pulmonary sarcoidosis; glucocorticosteroids; methotrexate; efficacy; tolerability.