

Оценка эффективности малых доз пентоксифиллина в сочетании с токоферола ацетатом при внутригрудном саркоидозе

Кафедра фтизиопульмонологии Казанского медицинского университета МЗ РФ; Межрегиональный клиничко-диагностический центр, Казань

A.A. Vizel, E.A. Vizel, G.R. Nasretdinova, L.V. Islamova, O.G. Kataev, F.A. Mingaleev

Effectiveness of low-dose pentoxithylline combined with tocopherol acetate in intrathoracic sarcoidosis

Summary

We conducted a simple prospective trial studied influence of pentoxifylline on the course of active pulmonary sarcoidosis in 70 patients. This drug decreasing TNF- α (tissue necrosis factor- α) level was given orally in the dose of 600 mg 3 times a day in combination with α -tocopherol in the dose of 400 IU twice a day. Fourteen patients stopped treatment because of side effects (nausea, dizziness). Fifty-six patients had clinical improvement in 71.4 % of cases, reduction of intrathoracic lymphadenopathy in 71.8 %, reliable improvement in DLCO (lung diffusing capacity for carbon monoxide) and increase in the blood lymphocyte count. The clinical effectiveness of this drug combination was less in chronic sarcoidosis and in patients who had taken systemic glucocorticosteroids or antituberculous before. A multicentral comparative trial is required to include pentoxifylline to guidelines on management sarcoidosis patients.

Резюме

Было проведено простое проспективное изучение влияния приема пентоксифиллина — препарата, снижающего уровень фактора некроза опухолей- α (TNF- α) — *per os* в дозе 600 мг в сутки в 3 приема в сочетании с α -токоферола ацетатом в дозе 400 МЕ в сутки в 2 приема, на течение активного саркоидоза органов дыхания у 70 пациентов. 14 больных прервали лечение ввиду побочных реакций (тошнота, головокружение). В группе из 56 больных произошло клиническое улучшение в 71,4 %, уменьшение внутригрудной лимфаденопатии — в 71,8 %, достоверное улучшение диффузионной способности легких и рост процента лимфоцитов в периферической крови. Клиническая эффективность сочетания пентоксифиллина с витамином Е была снижена при хронически текущем саркоидозе, а также у больных, получавших ранее системные глюкокортикостероиды или противотуберкулезные препараты. Для включения пентоксифиллина в рекомендации по лечению саркоидоза необходимо проведение мультицентрового сравнительного исследования.

Саркоидоз — полиорганный, относительно доброкачественный эпителиоидноклеточный гранулематоз неизвестной природы. Саркоидная гранулема образуется в ответ на персистирующий и, вероятно, мало деградирующий антигенный стимул, который индуцирует локальный клеточный Th1-типа иммунный ответ с олигоклональным паттерном; эти клетки имеют склонность к экспрессии генов α - и β -цепей различных участков рецепторов Т-клеток (TCR). Вследствие хронической стимуляции макрофаги выбрасывают медиаторы воспаления — цитокины (IL-1, IL-6, IL-8, IL-15, TNF- α , IFN- γ , GM-CSF) и хемокины (RANTES, MIP-1 α , IL-16) — локально, что приводит к скоплению Th1-клеток в месте развития воспаления и способствует образованию гранулемы и повреждению легкого [1]. Активный саркоидоз сопровождается снижением абсолютного и относительного числа лимфоцитов периферической крови [2].

Фактор некроза опухолей- α (TNF- α) — ключевой цитокин, участвующий в формировании гранулемы при саркоидозе [3]. Недавно была показана эффективность средств, подавляющих

TNF- α , таких как пентоксифиллин, талидомид, этанерцепт и ремикад [4]. Пентоксифиллин — один или в сочетании с малыми дозами кортикостероидов — позволяет достичь значительного улучшения в респираторной функции пациентов с легочным саркоидозом [5]. Терапевтической дозой препарата считается 1 200 мг в сутки, однако эту дозу сопровождает до 10 % побочных реакций, в связи с чем доза была уменьшена вдвое. Ранее проведенный анализ лечения 37 больных с вновь выявленным внутригрудным саркоидозом I—II стадии пентоксифиллином в суточной дозе 600 мг в течение 3 мес. свидетельствовал о клиническом улучшении у 72 % пациентов. Материал на эту тему был представлен и обсужден на Европейском респираторном конгрессе [6]. Данная статья является продолжением этой работы.

Материал и методы

Было проведено простое проспективное изучение влияния приема пентоксифиллина *per os* в дозе 600 мг в сутки за 3 приема в сочетании с α -

токоферола ацетатом в дозе 400 МЕ в сутки за 2 приема на течение активного саркоидоза органов дыхания.

Для этого были обследованы 70 больных саркоидозом, среди которых 75,7 % составляли женщины, средний возраст пациентов равнялся $42,41 \pm 9,65$ лет (от 20 до 69 лет). 75,7 % обследованных никогда не курили, 14,3 % — курили и бросили, 1,4 % — курили 5 лет и менее и 8,6 % — курили более 5 лет. У 26 больных (37,1 %) была лучевая стадия I, у 41 (58,6 %) — стадия II, у 3 (4,3 %) — стадия III. У 9 (12,9 %) больных были внелегочные проявления саркоидоза. Синдром Леффрена был отмечен у 21 пациента (30 %). У 64,3 % больных диагноз был подтвержден гистологическим исследованием биоптата. Продолжительность саркоидоза к моменту начала лечения варьировалась от 3 до 42 мес. ($21,8 \pm 6,92$ мес.), поскольку лечение было назначено всем больным, впервые обратившимся к консультанту кафедры, а среди них у 52 (74,3 %) процесс был вновь выявленным, у 1 (1,4 %) было обострение, у 3 (4,3 %) — рецидив, у 14 (20 %) имел место хронически текущий саркоидоз.

Среди сопутствующих заболеваний у 6 больных (8,6 %) была системная артериальная гипертензия, у 2 — вегетативная дисфункция (2,9 %), у 1 (1,4 %) — остеохондроз. 13 больных (18,6 %) до включения в данное исследование получали системные кортикостероиды, 19 (27,1 %) — противотуберкулезные препараты.

Больные были обследованы клинически пульмонологом кафедры фтизиопульмонологии Казанского медуниверситета, который назначал лечение и осуществлял наблюдение в течение всего периода исследования. Пациентам проводили клинический анализ крови, оценивали показатели кривой поток — объем форсированного выдоха на аппарате *MasterScreen* («*Erich Jaeger*»), диффузионную способность легких (DLco) на аппарате *Vmax 229* («*Sensor Medics*»), лучевую картину с помощью спиральной рентгеновской компьютерной томографии высокого разрешения (РКТ), выполненной на аппарате *HiSpeed Ct/I* («*General Electric*»). Создание баз данных и статистическая обработка были проведены с помощью пакета *SPSS-11* в среде *Windows XP*. Рассчитывали средние, ошибку средней и стандартное отклонение, а также частоты явлений и сравнивали их по методу *Стьюдента* для связанных и несвязанных вариантов, для сравнения частот 2 явлений.

Пентоксифиллин был назначен в 3 приема по 200 мг после еды, утром и вечером пациенты получали внутрь витамин Е отечественных производителей в желатиновых капсулах по 200 МЕ. Продолжительность лечения варьировалась от 1 до 26 мес., составляя в среднем $9,89 \pm 0,66$ мес. Сокращение сроков лечения было обусловлено развитием побочных реакций на прием пентоксифиллина в 51,4 % случаях, однако только у 20 %

пациентов это послужило причиной для отмены этого препарата. Побочные реакции выражались тошнотой (38,6 %), головокружением (27,1 %), слабостью (15,7 %), болью в животе (12,9 %) и рвотой (7,1 %). Они развивались на разных сроках приема пентоксифиллина длительностью от 1 до 10 мес. ($4 \pm 0,67$ мес.) с пиком частоты на 5-м мес. (28,5 %). 80 % больных не прерывали лечения пентоксифиллином в сочетании с витамином Е. Среди 56 больных, у которых курс лечения не был прерван побочными реакциями, продолжительность терапии составляла $11,3 \pm 0,6$ мес.

Результаты исследования

Была проведена оценка состояния больных до и после лечения среди всех 70 больных и в подгруппах.

В группе в целом клиническая эффективность проведенного лечения была оценена следующим образом: улучшение — у 48 больных (68,6 %), отсутствие динамики — у 17 (24,3 %) и ухудшение — у 5 (7,1 %). Необходимость назначить системные стероиды по окончании лечения пентоксифиллином с токоферолом возникла у 13 пациентов (18,6 %).

Слабость имела место при 1-м обследовании у 70 % больных. Среди этих 49 пациентов после лечения она полностью прошла у 21 (42,9 %), уменьшилась у 14 (28,6 %), осталась на исходном уровне у 12 (24,5 %), в 1 случае она усилилась и в 1 (2 %) — появилась. Пациенты отличали постоянную слабость, связанную с саркоидозом, от проходящей слабости, вызванной на несколько часов приемом пентоксифиллина у 11 больных.

Среди 36 (51,4 %) пациентов с суставным синдромом полное его исчезновение произошло у 16 (44,4 %) больных, уменьшение — у 11 (30,6 %), он сохранялся без динамики у 8 (22,2 %) и в 1 случае — он возник, несмотря на лечение (2,8 %). Кашель отмечали 47,1 % больных. Среди этих 33 пациентов кашель прекратился у 23 (69,7 %), уменьшился у 4 (12,1 %), остался на исходном уровне у 5 (15,2 %), усилился у 1 (3 %). Температура тела была субфебрильной до начала лечения у 34,3 % больных, а после — только у 7,1 %.

По данным РКТ высокого разрешения, увеличение внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) более 15 мм было отмечено у 67 больных (95,7 %). После лечения их размеры стали нормальными у 18 (28,4 %) больных, уменьшились — у 19 (26,9 %) и остались прежними — у 30 (44,8 %). Отрицательной динамики не было. Синдром легочной диссеминации имел место у 44 (62,8 %) пациентов. При проведении РКТ после лечения диссеминация исчезла у 8 (18,2 %) больных, уменьшилась у 11 (25 %), осталась без изменений у 16 (40,9 %), усилилась у 6 (13,6 %) и появилась у 1 (2,3 %).

Таблица 1
Показатели кривой поток-объем форсированного выдоха, лейкоцитоз, СОЭ и процент лимфоцитов в лейкоформуле до и после лечения (n = 70)

Параметры	N	Mean	SD	t	p
DLco, % от должн.	67	90,91	20,167	2,464	
	67	98,49	18,776	2,294	0,003
ЖЕЛ, % от должн.	70	102,55	17,157	2,051	
	70	107,14	16,884	2,018	0,01
ОФВ ₁ , % от должн.	70	101,21	21,275	2,543	
	70	104,51	21,733	2,598	0,03
ПОС, % от должн.	70	111,04	25,533	3,052	
	70	116,72	25,534	3,052	0,05
МОС ₂₅₁ , % от должн.	70	106,67	31,064	3,713	
	70	110,98	33,166	3,964	0,06
МОС ₅₀₁ , % от должн.	70	85,98	33,470	4,000	
	70	89,73	34,763	4,155	0,08
МОС ₇₅₁ , % от должн.	70	64,95	30,190	3,608	
	70	65,89	30,534	3,649	0,76
Лейкоцитов, 10 ⁹ /л	70	5,319	1,4061	0,1681	
	70	5,406	1,1683	0,1396	0,66
СОЭ, мм/ч	70	13,24	10,143	1,212	
	70	11,33	7,960	0,951	0,11
Лимфоциты, %	70	28,629	8,1422	0,9732	
	70	32,043	6,7704	0,8092	0,01

Показатели кривой поток—объем форсированного выдоха, лейкоцитоз, СОЭ и процент лимфоцитов в лейкоформуле до и после лечения приведены в табл. 1.

В среднем в группе произошло достоверное улучшение диффузионной способности легких, ЖЕЛ, ОФВ₁ и ПОС, достоверно увеличилась доля лимфоцитов периферической крови.

Было проведено сопоставление эффективности лечения у пациентов, прошедших лечение (56), и у больных, прервавших его из-за побочных реакций (14). Частота вновь выявленного саркоидоза в этих группах не различалась (73,2 % и 78,6 % соответственно). Не было различий в исходных средних значениях параметров форсированного выдоха и гемограммы. Лимфопения при 1-м обследовании была у 9 пациентов (16,1 %).

Среди прошедших лечение клиническое улучшение наступило у 71,4 %, состояние не изменилось у 23,2 %, ухудшилось — у 5,4 %. Среди прервавших лечение улучшение наступило у 57,1 % ($p > 0,1$), состояние не изменилось у 28,6 %, ухудшилось — у 14,3 %.

Согласно данным РКТ, среди завершивших и не завершивших лечение пациентов внутригрудные лимфатические узлы уменьшились у 29,6 % и 23,1 %, их размеры стали нормальными у 31,5 % и 7,7 % ($p < 0,05$), динамики не было у 38,9 % и 69,2 % ($p < 0,05$) соответственно. Уменьшение или

исчезновение диссеминации произошло в 42,4 % и 45,6 % случаев, то есть разницы по этому параметру отмечено не было.

Достоверное увеличение ЖЕЛ, ОФВ₁, ПОС и процента лимфоцитов в формуле периферической крови произошло только среди лиц, не прерывавших лечение. Среди 9 пациентов с лимфопенией среднее количество лимфоцитов возросло с $17,2 \pm 2,2$ % до $30,8 \pm 6,7$ % ($p = 0,001$).

Необходимость в приеме системных стероидов возникла у 12,5 % пациентов, завершивших курс лечения, и у 42,9 %, прервавших его.

Для дальнейшего анализа было отобрано 56 пациентов, которым лечение не отменяли. Среди них улучшение клинической картины произошло у 40 (71,4 %), только одному из них впоследствии пришлось назначить системные стероиды; у 13 (23,2 %) состояние не менялось, 3 пациентам понадобились системные стероиды в течение 1 года; у 3 больных (5,3 %) состояние ухудшилось, и всем им был назначен преднизолон. Сопоставление лучевых, функциональных и лабораторных показателей между этими подгруппами представлено в табл. 2.

Среди пациентов с наличием и с отсутствием клинического улучшения различия по лучевым стадиям внутригрудного поражения отсутствовали. Между клинической картиной и объективными параметрами была установлена четкая

Таблица 2
Сопоставление изменений клинической картины с объективными критериями состояния больных саркоидозом (n = 56)

Параметры	Улучшение	Без динамики	Ухудшение
Количество	40	13	3
Стадия I	45 %	38,5 %	0
Стадия II	52,5 %	53,8 %	100 %
Стадия III	2,5 %	7,7 %	0
Потребность в гормонах в течение 1 года после лечения	2,5 %	23 %	100 %
Уменьшение диссеминации	40,1 %	62,5 %	0
Уменьшение размера ВГЛУ	71,8 %	33,3 %	33,3 %
Изменения ЖЕЛ	6,7 % (p < 0,05)	4,2 % (p < 0,05)	-17,4 % (p < 0,05)
Изменения ОФВ ₁	6,2 % (p < 0,05)	2,9 % (p > 0,1)	-22,7 % (p < 0,05)
Изменения ПОС	9,4 % (p < 0,05)	2,2 % (p > 0,1)	8,0 % (p > 0,1)
Изменения DLco	12,8 % (p < 0,01)	0,9 % (p > 0,1)	-17,3 % (p > 0,1)
Изменение кол-ва лимфоцитов	4,3 % (p < 0,05)	4,3 % (p = 0,05)	9,6 % (p > 0,1)

Таблица 3
Сопоставление эффекта пентоксифиллина и витамина Е у больных с вновь выявленным и хроническим саркоидозом (n = 52)

Параметры	Вновь выявленные	Хронические формы	p
Количество	41	11	
Потребность в гормонах в течение 1 года после лечения	9,8 %	18,2 %	> 0,1
Уменьшение размера ВГЛУ	71,8 %	36,4 %	< 0,05
Уменьшение диссеминации	52,2 %	22 %	> 0,05
Изменения ЖЕЛ	3,5 ± 1,5 % (p < 0,05)	9,1 ± 4,7 % (p > 0,1)	> 0,1
Изменения ОФВ ₁	3,4 ± 1,9 % (p > 0,05)	6,8 ± 5,3 % (p > 0,1)	> 0,1
Изменения ПОС	7,5 ± 2,6 % (p < 0,05)	12,5 ± 4,6 % (p < 0,05)	> 0,1
Изменения DLco	10,1 ± 3,4 % (p < 0,01)	5,3 ± 8,6 % (p > 0,1)	> 0,1
Изменение кол-ва лимфоцитов	5,2 ± 1,2 % (p < 0,01)	2,7 ± 1,7 % (p > 0,1)	> 0,1

взаимосвязь. Улучшение субъективного состояния пациентов сопровождалось увеличением количества лимфоцитов, положительной лучевой и функциональной динамикой.

На следующем этапе было проведено сравнение эффективности лечения у вновь выявленных пациентов и у больных хроническим саркоидозом, которые не прерывали лечения. По лучевым стадиям внутригрудного поражения больные с хроническим процессом имели более распро-

Таблица 4
Сопоставление эффекта пентоксифиллина и витамина Е у больных саркоидозом, которые не получали и получали ранее системные глюкокортикоиды (n = 56)

Параметры	Ранее не получали СКС	Ранее получали СКС	p
Количество	47	9	
Потребность в гормонах в течение 1 года после лечения	12,8 %	11,1 %	> 0,1
Уменьшение размера ВГЛУ	67,3 %	25 %	< 0,05
Уменьшение диссеминации	36,3 %	20 %	> 0,1
Изменения ЖЕЛ	3,4 ± 1,4 % (p < 0,05)	12,5 ± 4,8 (p < 0,05)	< 0,05
Изменения ОФВ ₁	2,9 ± 1,7 % (p > 0,1)	8,9 ± 6,2 % (p > 0,1)	> 0,1
Изменения ПОС	7,3 ± 2,3 % (p < 0,01)	9,3 ± 5,8 % (p > 0,1)	> 0,1
Изменения DLco	7,6 ± 3,1 % (p < 0,05)	9,6 ± 6,7 % (p > 0,1)	> 0,1
Изменение кол-ва лимфоцитов	5,6 ± 1,0 % (p < 0,01)	0,6 ± 3,3 % (p > 0,1)	> 0,05

Таблица 5
Сопоставление эффекта пентоксифиллина и витамина Е у больных саркоидозом, которые не получали и получали ранее противотуберкулезную терапию (ПТТ) (n = 56)

Параметры	Ранее не получали ПТТ	Ранее получали ПТТ	p
Количество	41	15	
Потребность в гормонах в течение 1 года после лечения	4,9 %	33,3 %	< 0,05
Уменьшение размера ВГЛУ	77,5 %	14,3 %	< 0,01
Уменьшение диссеминации	59,1 %	9,1 %	< 0,01
Изменения ЖЕЛ	4,4 ± 1 % (p < 0,05)	6,0 ± 3,7 % (p = 0,054)	> 0,1
Изменения ОФВ ₁	3,8 ± 1,9 % (p = 0,054)	4,1 ± 4,2 % (p > 0,1)	> 0,1
Изменения ПОС	7,9 ± 2,5 % (p < 0,01)	6,8 ± 4,0 % (p > 0,05)	> 0,1
Изменения DLco	8,1 ± 3,6 % (p < 0,05)	7,5 ± 4,1 % (p = 0,09)	> 0,1
Изменение кол-ва лимфоцитов	5,0 ± 1,3 % (p < 0,01)	3,6 ± 2,1 % (p > 0,1)	> 0,1

страненный процесс — I стадия соответственно 43,9 % у вновь выявленных и 18,2 % при хроническом процессе (p > 0,05), II — 51,2,4 % и 81,8 % (p < 0,05), III — 4,9 % и 0 % (p > 0,1). Результаты расчетов отражает табл. 3.

При вновь выявленном процессе пентоксифиллин в сочетании с витамином Е достоверно улучшал ЖЕЛ, ПОС и диффузионную способность легких, в 2/3 случаев улучшал лучевую картину внутригрудного поражения. При хрониче-

ском течении заболевания влияние препарата было выражено значительно слабее.

В табл. 4 показано сравнение эффекта пентоксифиллина и витамина Е у больных саркоидозом, которые не получали и получали ранее системные глюкокортикоиды. Подгруппы не различались по лучевым стадиям внутригрудного поражения — I стадия соответственно 44,4 % и 40,4 %, II — 44,4 % и 57,4 %, III — 11,1 % и 2,1 % ($p > 0,1$).

Различия в эффекте лечения были незначительными. У ранее получавших ГКС была в меньшей степени выражена лучевая и функциональная динамика, отсутствовал достоверный прирост лимфоцитов периферической крови. Потребность в приеме системных стероидов по окончании альтернативной терапии возникла практически в равном количестве случаев.

Сопоставление больных, получавших ранее и не получавших противотуберкулезные препараты, приведено в табл. 5. Подгруппы достоверно не различались по лучевым стадиям внутригрудного поражения — I стадия соответственно 26,7 % и 46,3 %, II — 66,7 % и 51,2 %, III — 6,7 % и 2,4 % ($p > 0,1$).

Среди не леченных ранее противотуберкулезными препаратами значительно чаще происходило уменьшение размеров внутригрудных лимфатических узлов и количества очагов в легких, достоверно увеличивалось количество лимфоцитов. По влиянию на параметры форсированного выдоха достоверных различий не было.

При отборе 23 вновь выявленных больных, не получавших ранее СКС и туберкулостатики и хорошо переносивших прием пентоксифиллина, клиническая эффективность лечения пентоксифиллином с витамином Е возрастала до 95,7 %, слабость уменьшилась или исчезла у 94,1 % больных, кашель — в 100 %, уменьшение внутригрудной лимфаденопатии — в 78,3 %, уменьшение диссеминации — в 66,7 % (среди тех, у кого эти проявления были).

Обсуждение

Высокая частота клинического улучшения (71,4 %), уменьшения внутригрудной лимфаденопатии (71,8 %), достоверное улучшение диффузионной способности легких и рост процента лимфоцитов в периферической крови созвучны результатам, полученным белорусскими фтизиопульмонологами, которые отметили хороший клинический эффект пентоксифиллина у вновь выявленных больных саркоидозом, сопровождавшийся снижением уровня TNF- α в индуцированной мокроте [7]. Важен и тот факт, что среди больных с хорошей переносимостью пентоксифиллина только (1,8 %) понадобилось в течение

года назначить системные стероиды. Исследование подтвердило факт, отмеченный американскими учеными: наиболее частая проблема при лечении пентоксифиллином — реакции со стороны желудочно-кишечного тракта. Если они не возникают, то пентоксифиллин можно считать целесообразным в лечении саркоидоза [8]. Частота побочных реакций была значительно выше, чем в листке-вкладыше, прилагаемом к препарату. Для включения пентоксифиллина в рекомендации по лечению саркоидоза необходимо проведение мультицентрового сравнительного исследования.

Выводы

1. Пентоксифиллин в низкой дозе (600 мг / сут.) может быть препаратом выбора в сочетании с α -токоферолом при вновь выявленном саркоидозе I—III рентгенологической стадии.
2. Вероятность клинического эффекта сочетания пентоксифиллина с витамином Е снижена при хронически текущем саркоидозе, а также у больных, получавших ранее системные ГКС или противотуберкулезные препараты.
3. Применение пентоксифиллина в лечении саркоидоза может быть в 20 % случаев ограничено побочными реакциями со стороны желудочно-кишечного тракта.

Литература

1. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. Eur. Respir. J. 1999; 14 (4): 735—737.
2. Morell F., Levy G., Orriols R. et al. Delayed cutaneous hypersensitivity tests and lymphopenia as activity markers in sarcoidosis. Chest 2002; 121 (4): 1239—1244.
3. Ziegenhagen M.W., Rothe M.E., Zissel G., Muller-Quernheim J. Exaggerated TNF- α release of alveolar macrophages in corticosteroid resistant sarcoidosis. Sarcoidos. Vasc. Diffuse Lung Dis. 2002; 19 (3): 185—190.
4. Moller D.R. Treatment of sarcoidosis — from a basic science point of view. J. Intern. Med. 2003; 253 (1): 31—40.
5. Fazzi P. Pharmacotherapeutic management of pulmonary sarcoidosis. Am. J. Respir. Med. 2003; 2 (4): 311—320.
6. Nasretdinova G.R., Vizel A.A., Gouryleva M.E., Amirov N.B. Pentoxifylline in treatment of pulmonary sarcoidosis. Eur. Resp. J. 2002; 20 (suppl. 38): 433s, ref. 2749.
7. Baradzina H.L., Katovich I.L., Tahanovich A.D. et al. TNF- α release suppression by pentoxifylline in sarcoidosis. Eur. Respir. J. 2003; 22 (suppl. 40): 105s, ref. P731.
8. Baughman R.P., Ohmichi M., Lower E.E. Combination therapy for sarcoidosis. Sarcoidos. Vasc. Diffuse Lung Dis. 2001; 18 (2): 133—137.