

# Опыт многолетнего применения сандиммуна неорала у пациентов с болезнью Бехчета (обзор литературы и собственные наблюдения)

З.С. Алекберова<sup>1</sup>, А.В. Елонаков<sup>1</sup>, Н.А. Ермакова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГУ Институт ревматологии РАМН, <sup>2</sup>РМАПО, Москва

**Цель исследования** — оценить эффективность и переносимость длительного применения циклоспорина А (ЦсА) у больных с болезнью Бехчета (ББ).

**Материалы и методы.** Сандиммун неорал (СиН) назначали 50 больным (40 мужчин и 10 женщин) в дозе от 1,5 до 5,0 мг/кг/сут.

**Результаты исследования.** Длительность приема СиН составила от 1 до 168 мес: 28 больных принимали препарат более 1 года, 8 — более 5 лет и 1 — более 10 лет. У 40 (86,9%) из 46 больных с увеитом купировалось внутриглазное воспаление, у 31 повысилась острота зрения. Через 2–3 мес лечения СиН практически исчезали внеглазные проявления. Только у 4 больных терапия СиН не принесла эффекта, что было обусловлено исходно тяжелым и длительным течением ББ. У 9 пациентов проводилась комбинированная терапия, включавшая ЦсА, глюкокортикоиды (ГК), колхицин, азатиоприн, циклофосфан (ЦФ) в разных комбинациях. Двум больным дополнительно вводили инфликсимаб. Комбинированная терапия не повлияла на переносимость ЦсА, напротив, нарастал положительный эффект. Побочные явления зарегистрированы у 25 (50%) больных, они были незначительными и не требовали отмены препарата. Приведен пример длительного (110 мес) применения СиН. Эффективность ЦсА достигает 80%, другие авторы приводят сходные значения.

**Заключение.** Препарат следует назначать уже на ранних сроках заболевания, особенно у молодых мужчин. СиН контролирует и другие клинические проявления заболевания (поражение кишечника, нервной системы, тяжелый афтозный стоматит). СиН хорошо переносится в дозе до 5–7 мг/кг/сут, чаще используется в сочетании с низкими дозами ГК.

Выделение группы так называемых циклоспорин-чувствительных болезней позволило получить новую информацию о механизме действия циклоспорина (ЦсА) [1]. Пополнив арсенал базисных антиревматических средств, ЦсА увеличил возможности лечения ряда ревматических заболеваний.

Болезнь Бехчета (ББ) — системный васкулит неизвестной этиологии, характеризующийся рецидивирующим эрозивно-язвенным поражением слизистой оболочки полости рта и половых органов, частым вовлечением глаз, а также суставов, желудочно-кишечного тракта, нервной системы и др. [2].

Будучи хроническим заболеванием, ББ характеризуется обострениями и ремиссиями, во время которых лечебная тактика может меняться, но главное то, что терапия должна проводиться фактически пожизненно, хотя она и не всегда дает удовлетворительные результаты. Подчеркивается, что успех лечения в значительной степени зависит от тяжести заболевания у отдельного больного [3]. При этом следует учитывать и другие известные факторы, например, заведомо плохой прогноз у мужчин, заболевших в возрасте до 25 лет. Ранняя диагностика и адекватное лечение — главные условия, позволяющие уменьшить вероят-

ность развития серьезных проявлений ББ — полной потери зрения и поражения ЦНС.

Поражение глаз — наиболее тяжелое и прогностически неблагоприятное проявление заболевания. Частота увеита у больных в разных регионах мира колеблется от 27 до 90%. Непрерывное рецидивирование увеита приводит к значительному снижению зрения, вплоть до слепоты вследствие атрофии сетчатки и диска зрительного нерва. Половина нелеченых больных полностью теряют зрение через 5 лет после появления первых симптомов увеита [4].

Поражение сосудов сетчатки еще больше усложняет лечебную задачу, так как основная часть препаратов, действенных при переднем или заднем увеите, неэффективна в отношении ангиита сетчатки. Поэтому, несмотря на значительные успехи в терапии ББ, лечение патологии глаз до сих пор остается одной из наиболее сложных задач, поскольку не у всех больных удается достичь ремиссии.

Поражает широкий спектр препаратов, применяемых для терапии ББ, что во многом определяется разнообразием клинических проявлений самого заболевания — от относительно легких до крайне тяжелых в прогностическом отношении симптомов — и вариан-

бельностью естественного течения ББ. До 10% пациентов оказываются резистентными к терапии различными цитотоксиками.

Проанализировав материалы нескольких международных конференций (начиная с 1999 г.), мы попытались проследить, как менялись представления о лекарственной терапии ББ. На смену одним препаратам приходили другие. Так, если в 2000–2002 гг. довольно широко применялся интерферон  $\alpha$  2a, особенно в Германии и Японии, то к 2004 г. публикаций об эффективности последнего становится все меньше, но появляется значительное число работ, касающихся использования анти-ФНО  $\alpha$ -терапии. Вместе с тем ряд препаратов, в том числе ЦсА, известный с 1970 г., и сегодня широко используется при ББ.

Это положение иллюстрирует исследование египетских авторов, в котором установлено, что практически одинаковое число больных ББ получают ЦсА (114) и азатиоприн (116), тогда как колхицин – 102 и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – всего 56 [5].

Основанием для назначения ЦсА при ББ послужили характерные для этого заболевания нарушения в системе Т-клеточного иммунитета, а именно обнаружение у пациентов с поражением глаз в аспиратах стекловидного тела высоких уровней ИЛ 1, 2, увеличение концентрации растворимых рецепторов ИЛ 2 в сыворотке и повышение экспрессии рецепторов ИЛ 2 на CD4+ Т-лимфоцитах. ЦсА – один из мощных препаратов с селективной иммуносупрессивной активностью, который используется не только в трансплантологии, но и при ряде иммуновоспалительных заболеваний. Основными клетками-мишенями для ЦсА являются CD4+Т-лимфоциты, активация которых лежит в основе развития иммунного ответа [1].

ЦсА взаимодействует с циклофилином (представителем семейства иммунофиллинов) и подавляет кальциневрин – фосфатазу, активируемую кальцием и кальмодулином. В результате он предупреждает транскрипцию ядерного фактора активированных Т-клеток (NF-AT). Кроме того, ЦсА ингибирует активацию некоторых других факторов транскрипции, включая NF- $\kappa$ B, который индуцирует гены ряда цитокинов. Под действием ЦсА подавляется экспрессия гена ИЛ 2 и, соответственно, нарушается активация Т-клеток, которая является начальным этапом иммунного ответа. Таким образом, ЦсА оказывает мощное иммуносупрессивное действие, но в отличие от цитостатиков не влияет на гемопоэз и функцию фагоцитов [6].

В лечении увеитов ЦсА применяется с 1983 г. Основой для использования препарата в лечении увеита послужили экспериментальные данные R. Nusselblatt и соавт., согласно которым ЦсА оказался способным подавлять рецидивирующий аутоиммун-

ный увеоретинит [7]. Эффективность ЦсА при ББ продемонстрирована во многих рандомизированных контролируемых исследованиях чаще в сочетании с другими препаратами, в частности с ГК, хлорамбуцилом [7, 8] и колхицином [9]. По данным литературы, длительность применения ЦсА у больных ББ колеблется от 3 мес до 8 лет. Препарат чаще назначается при поражении глаз, при этом показано уменьшение частоты и тяжести обострений, в результате чего улучшается зрительная функция [10–12]. При этом одновременно уменьшаются и другие проявления ББ – кожно-слизистые [10], суставные и т.д. [7]. При полной отмене препарата, как правило, возникает обострение.

В книге «Behcet's disease» [13] представлены результаты лечения больных ББ различными препаратами в зависимости от проявлений заболевания. Самой тяжелой группе больных была назначена комбинированная терапия, включающая колхицин, азатиоприн, ЦсА и преднизолон. В группе больных, получающих ЦсА (n=21), не зарегистрировано побочных эффектов, которые возникают при его использовании (артериальная гипертензия, повышение уровня креатинина), что авторы объясняют назначением низких доз ЦсА < 3 мг/кг/сут.

В контролируемом исследовании V. Namuryudan [14] показана эффективность комбинации ЦсА и азатиоприна. В неконтролируемых испытаниях также подтверждена эффективность сочетания этих двух препаратов у больных, резистентных к каждому из них отдельно.

Все больше авторов склоняются к целесообразности применения ЦсА в сочетании с другими препаратами, такими как колхицин, ГК, азатиоприн [15]. В наблюдениях S. Kotake у 15 из 18 больных ББ на фоне лечения ЦсА с колхицином уменьшилось число обострений увеита [16, 17].

В сентябре 2006 г. на международной конференции по ББ наряду с современной терапией антителами к ФНО не меньше внимания было уделено ЦсА. G. Nyeong и соавт. [18] назначали ЦсА и ГК 53 больным; ЦсА, азатиоприн и ГК – 27; азатиоприн и ГК – 5. Длительность наблюдений составила от 6 до 70 мес. ЦсА оказался эффективным: у 61% больных острота зрения повысилась. Только 4 пациента прекратили лечение. Серьезных побочных эффектов на фоне лечения не наблюдали.

В рекомендациях Европейской антиревматической лиги по лечению ББ (EULAR, январь 2008 г.) указывается, что ЦсА быстро и достоверно улучшает остроту зрения у больных ББ, снижает частоту и тяжесть рецидивов увеита. Эти положения нашли подтверждение в нашей работе [19].

Длительное применение ЦсА в ряде случаев может быть ограничено из-за побочных эффектов, среди которых повышение АД, уровня креатинина в

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

крови, гирсутизм, гиперплазия десен, желудочно-кишечные и неврологические расстройства, регистрируемые у 25% больных [12]. Особого внимания требует ЦсА-ассоциированная нефротоксичность. По данным некоторых авторов [9, 20], последняя отмечается не менее чем в 75% случаев, в связи с чем необходим строгий контроль за почечной функцией: определение уровня креатинина и клубочковой фильтрации каждые 6 нед. Столь высокий процент нефротоксичности ЦсА связывают, как правило, с применением высоких доз препарата – 10 мг/кг/сут и более.

**Цель исследования** — оценить эффективность и переносимость длительной терапии ЦсА у больных ББ.

**Материалы и методы.** При постановке диагноза у больных использованы критерии, предложенные Международной группой по изучению ББ – ISBD, 1990 г. (табл. 1) [21].

В табл. 2 и 3 представлена общая характеристика больных. Как следует из табл. 2, среди больных преобладали мужчины. Все больные были молодого возраста.

В табл. 3 представлены проявления ББ у обследованных больных, свидетельствующие о полиорганной патологии. Афтозный стоматит диагностирован почти у всех больных. Столь частое поражение глаз (92%) обусловлено специальным подбором больных для терапии ЦсА.

СиН («Novartis», Швейцария) назначали 50 пациентам с активной ББ (40 мужчин и 10 женщин) при неэффективности предыдущего лечения в дозе от 1,5 до 5,0 мг/кг/сут (150–450 мг/сут). Доза зависела от особенностей заболевания и характера предшествующей терапии.

Главным показанием к применению СиН служило наличие заднего или генерализованного увеита – у 46 больных, у 21 из них были также признаки ангиита сетчатки с прогрессирующей потерей зрения (у 1 больного уже был удален глаз). Терапию СиН получали лишь 4 пациента без поражения глаз: 1 – в связи с тромбозом, 3 – в связи с упорно рецидивирующим афтозным стоматитом, узловой эритемой, артритом, нестойким эффектом после пульс-терапии метилпреднизолоном.

До назначения СиН больным проводили повторные парабульбарные инъекции ГК и их внутривенное введение. У 16 больных была достаточно высокая поддерживающая доза ГК (>20 мг преднизолона), остальные 34 больных получали <20 мг/сут ГК. Без значительного эффекта применялись комбинации предни-

Таблица 1. Международные критерии ББ

Рецидивирующие изъязвления полости рта	Малые и(или) большие афты, герпетиформные изъязвления, рецидивирующие не менее 3 раз в течение 12 мес, обнаруженные врачом или больным
Рецидивирующие язвы гениталий	Афтозные или рубцующиеся изъязвления, обнаруженные врачом или больным
Поражение глаз	Передний увеит, задний увеит, клетки в стекловидном теле при исследовании щелевой лампой, васкулит сетчатки, обнаруженные окулистом
Поражение кожи	Узловая эритема, обнаруженная врачом или больным, псевдофолликулит или папулопустулезные высыпания, акнеподобные узелки, обнаруженные врачом у больных, не получающих терапию ГК и находящихся в постпубертатном периоде
Положительный тест патергии	Оценивается врачом через 24–48 ч

Таблица 2. Общая характеристика больных ББ

Показатель	Всего (n=50)	Мужчины (n=40)	Женщины (n=10)
Средний возраст, годы	31,1±9,4 (13–53)	30,4±8,3 (16–47)	34,2±13,2 (13–53)
Длительность болезни, годы	7,9±6,1 (1,0–24)	8,3±6,5 (1,0–24)	6,4±3,5 (1,0–12,0)

**Примечание.** Здесь и в табл. 2: n – число больных.

Таблица 3. Проявления ББ

Проявления	Частота симптомов (n=50)
Рецидивирующий афтозный стоматит	49
Язвы гениталий	36
Поражение глаз:	
задний увеит	46
панувеит	24
васкулит сетчатки	21
передний увеит	22
гипопион	7
Поражение кожи:	
узловая эритема	48
псевдофолликулит	19
псевдофолликулит	29
Артрит	24
Неврологические проявления	2
Поражение кишечника	6
Поражение сосудов	5
Эпидидимит	5
Тест патергии	34
Семейный анамнез	4
HLA B5(51) +	28*

**Примечание.** \* HLA исследовали у 38 больных.

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 4. Карта офтальмологического обследования пациента с ББ

Острота зрения — с коррекцией			
Внутриглазное давление			
<b>Передний отрезок</b>		<b>Глазное дно</b>	
Роговица Преципитаты	да нет свежие старые	ДЗН	— норма — розовый — бледно-розовый — деколорирован
Передняя камера Клетки Экссудат Гипопион	да нет да нет да нет	Границы	— четкие — ступенчаты
Радужка Синехии	да нет	Макулярная область	— норма — эпиретинальный фиброз
Хрусталик Катаракта — начальная — незрелая — зрелая — заднекапсулярная — кортикальная — ядерная	да нет да нет да нет да нет да нет да нет да нет	Очаги	— свежие — старые
Стекловидное тело Деструкция Клетки — активные — неактивные	да нет да нет да нет да нет 1 2 3 экссудат	Сосуды Артерии	— полосы сопровождения  — муфты — окклюзия сосуда
		Вены	— полосы сопровождения  — муфты — окклюзия сосуда
		Геморрагии Локализация	— свежие — старые — задний полюс — средняя периферия — крайняя периферия

Примечание. ДЗН – диск зрительного нерва.

золон с циклофосфаном – ЦФ (у 11 больных), колхицином (у 6), азатиоприном (у 8), хлорбутином (у 5), метотрексатом (у 4). Ряд пациентов получал одновременно несколько препаратов. У 10 отмечалась плохая переносимость цитотоксиков. 28 больным ЦсА назначен в качестве первого препарата.

Наряду с общепринятыми лабораторными методами исследования у больных контролировали АД и, исходя из известной нефротоксичности ЦсА, – уровень сывороточного креатинина. В ряде случаев определяли концентрацию ЦсА в крови –  $C_0$  ЦсА – методом иммуноферментного анализа.

Патологию глаз оценивал офтальмолог по карте, используемой в международных исследованиях, 1 раз в 6 мес (измерение остроты зрения, полей зрения, тонометрия, офтальмоскопия, биомикроскопия, контрастная флюоресцентная ангиография глазного дна; табл. 4).

**Результаты исследования.** Длительность приема СиН составила от 1 до 168 мес (14 лет): 28 больных принимали СиН более 1 года, 8 – более 5 лет, 1 – более 10 лет.

У 40 (86,9%) из 46 больных с увеитом купировалось внутриглазное воспаление: уменьшилась частота обострений увеита (не более 1–2 раз в год); у 23 пациентов рецидивы увеита вообще прекратились.

Применение СиН привело к увеличению остроты зрения у 31 из 46 больных с поражением глаз.

Число парабульбарных инъекций ГК для купирования обострения увеита уменьшилось с 8–15 до 2–3.

Положительная динамика отмечена при офтальмологическом обследовании стекловидного тела и сетчатки и по данным флюоресцентной ангиографии (исчезло просачивание флюоресцина через стенку сосудов у больных с ангиитом сетчатки). При офтальмологическом обследовании уменьшилось число клеток в стекловидном теле (с 3+ до 1+).

Через 2–3 мес лечения СиН практически исчезли внеглазные проявления ББ. В частности, число рецидивов афтозного стоматита уменьшилось (с  $11,1 \pm 13$  до  $0,26 \pm 0,57$ , в среднем до 2–3 раз в год), как и количество и размеры самих афт. При этом афты стали менее болезненными и заживали быстрее (за 2–4 дня вместо 7–14). Лишь у 1 пациента стоматит рецидивировал, несмотря на комбинированную терапию.

Улучшение отмечено и в отношении других внеглазных проявлений. Наступило полное заживление язв гениталий, купировались лихорадка и артриты. Практически не было рецидивов узловатой эритемы и симптомов со стороны кишечника. На фоне лечения СиН тест патергии у всех больных стал отрицательным.

У 4 больных терапия СиН не принесла эффекта, что было обусловлено исходно тяжелым и длительным течением ББ. У 2 из них непрерывно рециди-

вирующий увеит купирован 3-кратным введением 1000 мг метипреда (пульс-терапия) и 3 инфузией инфликсимаба.

$C_0$  ЦсА колебалась от 25 до 575 Ед. Неэффективность препарата ассоциировалась с низкой  $C_0$  ЦсА.

Продолжают лечение СиН 35 пациентов. Прекратили прием СиН 15 больных (из которых у 5 достигнута ремиссия): 3 – из-за побочных проявлений (у 2 – стойкое повышение уровня креатинина, у 1 – головные боли, тошнота, диарея), 3 – из-за отсутствия эффекта, 4 – вышли из под наблюдения.

После прекращения терапии СиН у больных ухудшалось зрение, развивалось обострение увеита (чаще уже на 2–5-й день), возобновлялись кожные высыпания, орхит, артралгии, миалгии, вновь рецидивировали стоматит и язвы гениталий. Один из больных попытался самостоятельно уменьшить дозу СиН со 150 до 100 мг/сут, что привело к умеренному обострению увеита. Возврат к дозе 150 мг/сут в течение 3 дней привел к нормализации остроты зрения.

Не менее важной оказалась возможность снижения дозы ГК на фоне применения СиН у больных ББ. Тем самым уменьшался риск развития побочных эффектов ГК. За время наблюдения доза ГК снижена (по 1/4 таблетки каждые 2–4 нед) у всех пациентов (до 5–10 мг/сут), у 4 больных ГК отменены.

У 9 пациентов проводится комбинированная терапия, включающая ЦсА, ГК и колхицин/азатиоприн/ЦФ в разных комбинациях. Двум больным, как указывалось выше, дополнительно вводили инфликсимаб. Комбинированная терапия не повлияла на переносимость ЦсА, напротив, нарастал положительный эффект.

Особая привлекательность СиН в его безопасности и обратимости побочных эффектов, которые были нетяжелыми и не требовали отмены препарата. Побочные явления зарегистрированы у 25 (50%) больных и включали в себя: преходящее повышение уровня креатинина – у 11 больных, артериальную гипертензию – у 7, синдром хронической усталости (сонливость, утомляемость) – у 5, гипертрихоз – у 3, головную боль – у 3, склонность к инфекциям (респираторные, герпес) – у 2, гингивит – у 2, диарея – у 2.

Приводим пример длительного применения СиН.

**Больной К., 35 лет, армянин, водитель.** Первым симптомом заболевания в 12 лет стали артралгии и акнеформные высыпания. Затем присоединились рецидивирующий афтозный стоматит (до 6 раз в год), язвы на головке полового члена. С 24 лет самым серьезным проявлением заболевания стал часто рецидивирующий увеит, по поводу которого ретробульбарно вводились ГК.

Первая консультация в Институте ревматологии РАМН – в возрасте 26 лет. Диагностирована ББ: ре-

цидивизирующий афтозный стоматит, активный ангиит сетчатки, окклюзирующий нейроретинит, пустулез кожи, носительство HLA B5(51)-антигена. Учитывая плохой прогноз, больному назначены СиН в суточной дозе 200 мг (3,3 мг/кг) и 8 мг метипреда. На фоне терапии удалось добиться ремиссии увеита, отменить ретробульбарные введения ГК. У больного контролируется Со ЦсА в крови, она колеблется от 25 до 88 Ед. В этом наблюдении прослеживается отсутствие влияния препарата на фертильность: на фоне лечения СиН больной стал отцом двух дочерей. Побочных эффектов терапии не наблюдается, длительность лечения к февралю 2008 г. составила 110 мес (9 лет 2 мес).

Наши данные об эффективности ЦсА в целом согласуются с результатами L. Settas и соавт. [22], которые применяли ЦсА примерно с такой же длительностью (до 8 лет): хороший результат достигнут у 81% больных. Помимо улучшения со стороны воспаления глаз, положительная динамика отмечена в состоянии слизистых оболочек, кожи, суставов (у 43, 70 и 75% больных соответственно). У 2 пациентов из-за побочных эффектов препарат отменен (у одного развилась гипертрофия десен, у второго — артериальная гипертензия и повышение уровня креатинина).

**Заключение.** СиН является препаратом выбора при поражении глаз, безопасным в дозе не более 5 мг/кг/сут. Его можно применять длительно, при этом наблюдается небольшое число побочных эффектов, не требующих отмены препарата. По нашим данным, эффективность ЦсА достигает 80%. Сходные значения получены в работе греческих авторов — 81% [22], это выше, чем в исследовании корейских ученых — 61% [18].

Ранее существовало мнение, что ЦсА в основном показан больным с торпидным течением увеита, рефрактерным к другим видам лечения, но сегодня есть все основания полагать, что препарат следует назначать уже на ранних сроках заболевания, особенно у молодых мужчин.

Более того, СиН контролирует и другие серьезные симптомы ББ: поражение кишечника, нервной системы, тяжелый афтозный стоматит.

Таким образом, СиН хорошо переносится в дозе <5–7 мг/кг/сут даже при многолетнем применении; чаще назначается в сочетании с низкими дозами ГК. При этом необходим строгий контроль побочных эффектов. Вместе с тем отмена СиН вызывает быстрое обострение увеита и других клинических проявлений ББ, поэтому его используют длительно.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

- Насонов Е.Л., Штутман В.З., Насонова В.А. Перспективы применения циклоспорина А в ревматологии. Рос ревмат 1999; 2: 18–25.
- Park M., Lee S. Cardiovascular involvement of Behcet's disease. Ann Rheumat Dis 2006; 65 (suppl. II): 376.
- Barnes C. Treatment of Behcet's syndrome. Rheumatology 2006; 45: 245–7.
- Dinning W. Management of chronic uveitis. Trans Ophthalmol Soc UK 1976; 96(1): 158–160.
- Assaad-Khalil S.H., Ghanem Y.M., Masry A. et al. A retrospective evaluation of some commonly used therapeutic agents in Behcet's disease (BD), focusing on the ocular sequelae. In: Behcet's disease. Ed. Bang D., Lee E.-S., Lee S. Seoul, Korea, May 27–29, 2000, p. 439.
- Моисеев С.В. Циклоспорин: связь между фармакокинетикой и клинической эффективностью. Клин фармакология и терапия 2004; 13(1):44–8.
- Nussenblatt R., Rodrigues M. Archives of Ophthalmol 1982; 100: 1146–9.
- Elidan J. Cohen E., Levi H. et al. Effect of cyclosporine A on the hearing loss in Behcet's disease. Ann Otol Rhinol Laryngol 1991; 100: 464–8.
- Masuda K., Nakajima A., Urayama A. et al. Double-marked trial of cyclosporine in Behcet's disease. Lancet 1989; 1: 1093–6.
- Kaklamani V., Kaklamani P. Treatment of Behcet's disease and update. Seminar Arthr Rheumatol 2001; 30: 299–312.
- Ben Ezra D., Cohen E., Chajek T. et al. Evaluational therapy versus cyclosporine A in Behcet's syndrome. Transplant Proc 1988; 20: 136–43.
- Kotake S., Higashi K., Joshikawa K. et al. Central nervous system symptom in patients with Behcet's disease receiving cyclosporine therapy. Ophthalmology 1999; 106: 586–7.
- Behcet's disease. Behcet's disease. Ed. Bang D., Lee E.-S., Lee S. Seoul, Korea, May 27–29, 2000.
- Hamuryudan V. Drug treatment. In: Behcet's disease. Ed. Bang D., Lee E.-S., Lee S. Seoul, Korea, May 27–29, 2000, p. 891.
- Lee S., Bang D., Lee E. et al. Behcet's disease. Textbook and Atlas. Springer 2001, p. 210.
- Kotake S., Aoyagi M., Terayma A. et al. Long term prognosis of the patient with Behcet's disease under cyclosporine therapy. In: Behcet's disease. Ed. Bang D., Lee E.-S., Lee S. Seoul, Korea, May 27–29, 2000, p. 466.
- Kotake S., Aoyagi M., Watanabe K. et al. Combined Cyclosporin and Colchicine therapy for uveitis in Behcet's disease. In: Behcet's disease. Ed. Bang D., Lee E.-S., Lee S. Seoul, Korea, May 27–29, 2000, p. 903.
- Yu H., Kim S., Kim J. et al. Stepwise immunomodulatory treatment and visual prognosis in patients with Behcet's uveitis. Clin Exp Rheumatol 2006; 24 (Suppl.): S28.
- Hatemi G., Silman A., Bang D. et al. EULAR recommendations for the management of Behcet's disease: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann.Rheum.Dis. published online 31 Jan 2008.
- Akpolat T., Dipi B., Oguz J. et al. Behcet's disease and renal failure. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 888–91.
- International Study Group For Behcet's Disease: Criteria for diagnosis of Behcet's disease. Lancet 1990; 335: 1078–80.
- Settas L., Tsatsos J., Alexandrides A. et al. Long term low dose Cyclosporine A treatment in patient with Adamantiades-Behcet's disease. In: Behcet's disease. Ed. Bang D., Lee E.-S., Lee S. Seoul, Korea, May 27–29, 2000, p. 467.