

Синдром Рейно в практике ревматолога

Алекперов Р.Т.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия
115522, Москва, Каширское ш., 34А

Синдром Рейно (СР) широко распространен в популяции, преобладает среди женщин и в большинстве случаев дебютирует в возрасте до 30 лет. Впервые синдром описан М. Рейно более 150 лет назад, в дальнейшем был выделен первичный (болезнь Рейно) и вторичный СР. Патопфизиология СР до конца неясна, по-видимому, СР является мультифакторным заболеванием. Считается, что причиной чрезмерно выраженного вазоспазма в ответ на провоцирующие стимулы является дефект центральных и локальных механизмов регуляции сосудистого тонуса. Среди этих факторов важными представляются сосудистые эндотелиальные, внутрисосудистые и нейрональные нарушения. Существенную роль в патопфизиологии вторичного СР играют структурные изменения сосудов, наблюдаемые при капилляроскопии ногтевого ложа. Диагностика СР предполагает в первую очередь определение его клинического варианта, так как вторичный СР бывает проявлением или предвестником некоторых аутоиммунных, гематологических, эндокринных, неопластических и иных заболеваний. Наиболее часто вторичный СР отмечается у больных с системными ревматическими заболеваниями. Лечение вторичного СР остается неудовлетворительным вследствие неполного представления о патопфизиологических механизмах его развития. В настоящее время в лечении СР применяются препараты разных лекарственных групп, включая блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, антагонисты рецепторов эндотелина и др. В обзоре рассматриваются вопросы патогенеза, алгоритм ранней и дифференциальной диагностики СР, современные подходы к лечению на основе анализа данных литературы и результатов собственных исследований.

Ключевые слова: синдром Рейно; патогенез; дифференциальная диагностика; лечение; кальциевые блокаторы; силденафил; простаноды.

Контакты: Ризван Таирович Алекперов; ralekperov@list.ru

Для ссылки: Алекперов РТ. Синдром Рейно в практике ревматолога. Современная ревматология. 2014;(2):48–57.

Raynaud's phenomenon in the rheumatologist's practice

Alekperov R.T.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia
Kashirskoe Sh. 34A, Moscow, 115522*

Raynaud's phenomenon (RP) is a common condition that predominantly occurs among women. The onset age in most cases is under 30 years. The phenomenon was first described by M. Raynaud over 150 years ago. Primary (Raynaud's disease) and secondary RP were subsequently distinguished. Pathophysiology of RP has not been fully elucidated yet; RP seems to be a multifactor disease. A pronounced vasospasm in response to stimuli is believed to be caused by disruption in the central and local mechanisms of regulation of vascular tonus. Vascular endothelial, intravascular, and neuronal disorders are the key ones among these factors. Structural changes in vessels that can be observed by nailfold capillaroscopy play a significant role in pathophysiology of secondary RP. The key step in the diagnosis of RP is identifying its clinical variant, since secondary RP may be a sign or a premonitory symptom of certain autoimmune, hematologic, endocrine, neoplastic, and other disorders. Secondary RP is most frequently observed in patients with systemic rheumatoid diseases. Therapy of secondary RP provides no satisfactory outcomes, since there is no complete conception about the pathophysiological mechanisms of its development. Different groups of drugs are currently used to treat RP, including calcium channels blockers, phosphodiesterase type 5 inhibitors, endothelin receptor antagonists, etc. This review focuses on pathogenesis, the algorithm of early and differential diagnosis of RP, and current approaches to therapy based on the analysis of the published and our own data.

Keywords: Raynaud's phenomenon; pathogenesis; differential diagnosis; treatment; calcium antagonists; sildenafil; prostanoids.

Contacts: Rizvan T. Alekperov; ralekperov@list.ru

Reference: Alekperov RT. Raynaud's phenomenon in the rheumatologist's practice. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;(2):48–57. (In Russ.)

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-2-48-57>

Синдром Рейно (СР) представляет собой эпизоды преходящей дигитальной ишемии вследствие вазоконстрикции дигитальных артерий, прекапиллярных артериол и кожных артериовенозных шунтов под влиянием холодной температуры и эмоционального стресса. Синдром впервые описан в 1862 г. М. Raynaud как «локальная асфиксия конечностей» [1], а в

1929 г. Т. Lewis ввел подразделение на первичную болезнь Рейно и вторичный феномен Рейно [2].

Эпидемиология

В разных странах распространенность СР колеблется от 2,1 до 16,8%. Такой разброс показателей частично объясня-

ЛЕКЦИИ

ется тем, что в разных исследованиях результаты получены с помощью почтовых или телефонных опросов, распространяемых случайным образом среди населения опросников или включения в исследование только лиц, обратившихся к врачу по поводу субъективных ощущений, сопровождающих СР. В Европе наибольшая частота СР отмечается в Великобритании и Франции, а наименьшая — в Испании и Италии. В странах с относительно холодным климатом частота СР существенно выше, чем в странах с более теплым климатом [3]. Пик заболеваемости приходится на 2–3-ю декаду жизни. Среди больных СР преобладают женщины и, по данным разных авторов, соотношение женщин и мужчин колеблется от 2:1 до 8:1 [4–6]. Возраст начала СР у женщин значительно меньше, чем у мужчин [6]. С возрастом отмечается тенденция к повышению доли мужчин среди больных с СР: так, в одном из исследований соотношение мужчин и женщин в возрасте до 50 лет составляло 1:5,2, а в более старшей возрастной группе — 1:1,1 [4].

Патогенез

Хотя со времени первого описания СР прошло более 150 лет, патофизиология заболевания до конца неясна и, по-видимому, является мультифакторной. Считается, что причиной чрезмерно выраженного вазоспазма в ответ на провоцирующие стимулы является дефект центральных и локальных механизмов регуляции сосудистого тонуса. Среди этих факторов важными представляются сосудистые эндотелиальные, внутрисосудистые и нейровегетативные нарушения. При вторичном СР существенным фактором также являются структурные изменения сосудов [7]. Ключевую роль в генезе СР играет дисбаланс между вазодилататорами и вазоконстрикторами вследствие нарушений нейрогенного контроля сосудистого тонуса и продуцируемых в гемокрикулярную медиаторов [8]. Среди сосудистых медиаторов большое значение придается изменениям продукции оксида азота, которая у больных с вторичным СР снижена, а также эндотелина 1, серотонина, тромбоксана и ангиотензина, уровень которых повышается под воздействием холода [9–11]. Кроме того, сосудистый тонус регулируется также и локальной нервной системой посредством нейрорецепторов и нейропептидов, выделяемых из соответствующих эффекторных нервных окончаний. Известно, что α_{2c} -адренорецепторы играют важную роль в терморегуляции [12]. При охлаждении повышается продукция кислородных радикалов, которые активируют Rho-киназу с последующей транслокацией α_{2c} -адренорецепторов на клеточную мембрану [13, 14]. Нарушения баланса ряда нейромедиаторов, включая связанный с геном кальцитонина пептид, нейропептид Y и агенты, взаимодействующие с α -адренорецепторами также приводят к недостаточной вазодилатации и повышенной вазоконстрикции. Наряду с этим в патогенезе СР имеют значение активация тромбоцитов и окислительный стресс [7, 15].

Классификация

До настоящего времени используется предложенное еще в 1929 г. подразделение СР на первичный (идиопатический, или болезнь Рейно) и вторичный, ассоциированный с другими заболеваниями [2]. Для верификации каждого из этих вариантов предложены диагностические критерии первичного [16] и вторичного [17] СР, основанные на клинических особенностях, данных лабораторных и инстру-

ментальных исследований (табл. 1). Клиническое значение СР обусловлено его высокой распространенностью в популяции и частой ассоциацией с другими, нередко угрожающими жизни заболеваниями (табл. 2).

В большинстве случаев СР является идиопатическим, на его долю приходится 80–90% всех больных [6, 18]. Приблизительно у 15–20% пациентов с СР, у которых выявляются специфические аутоантитела и/или капилляроскопические изменения, но отсутствуют симптомы заболеваний соединительной ткани, в дальнейшем (обычно в течение 2 лет) развивается то или иное заболевание соединительной ткани. Необходимо отметить, что антинуклеарный фактор (АНФ) имеет относительно низкую прогностическую ценность для заболеваний соединительной ткани (30%), тогда как выявление специфических аутоантител значительно повышает вероятность вторичного характера СР.

Наиболее часто вторичный СР ассоциируется с системной склеродермией (ССД), системной красной волчанкой (СКВ), другими заболеваниями соединительной ткани, гематологическими нарушениями и приемом некоторых лекарств.

Клиническая картина

Факторами, провоцирующими вазоспастические реакции, которые еще называют атаками Рейно, являются низкая температура окружающей среды и/или эмоциональный стресс. Клинически СР проявляется четко отграниченными участками последовательного изменения окраски кожи пальцев: бледная — синяя — красная, так называемый трехфазный СР (рис.1). Первые две фазы изменения окраски кожи отражают состояние вазоспазма и гипоксии, а после окончания атаки вазоспазма вследствие реактивной гиперемии кожа приобретает ярко-красную окраску. Классические трехфазные атаки Рейно отмечаются только у 15% больных, тогда как в большинстве случаев наблюдаются двухфазные изменения окраски [5]. Значительная часть больных предъявляют жалобы на сенсорные нарушения (онемение, покалывание, боль) во время атаки Рейно.

Клинические особенности СР:

- наиболее часто изменения окраски наблюдаются на пальцах кистей;
- изменения начинаются на одном пальце, в дальнейшем распространяются на другие пальцы и становятся симметричными на обеих кистях;
- наиболее часто вовлекаются II–IV пальцы кистей, большой палец обычно остается неизменным;
- изменения окраски кожи могут отмечаться и на других участках: ушные раковины, кончик носа, лицо, над коленями;
- во время атак Рейно возможно появление сетчатого ливедо на конечностях, которое проходит после завершения вазоспазма;
- в редких случаях наблюдается поражение языка, что проявляется его онемением и преходящими нарушениями речи (речь становится невнятной, смазанной).

Вазоспазм обычно длится 15–20 мин и завершается быстрым восстановлением кровотока, о чем свидетельствует интенсивно розовая окраска кожи (реактивная гиперемия). В то же время частота и продолжительность эпизодов вазоспазма могут варьировать как у разных больных, так и у одних и тех же пациентов в разное время года (зимой более интенсивные проявления, чем летом).

ЛЕКЦИИ

Таблица 1. *Диагностические критерии первичного и вторичного СР*

первичный СР	Диагностические критерии вторичный СР
Эпизоды вазоспазма под влиянием холода или эмоционального стресса	Развития болезни после 30 лет
Симметричность атак	Эпизоды вазоспазма, сопровождающиеся болью, асимметричные или ассоциирующиеся с ишемическими повреждениями кожи
Отсутствие некроза, изъязвлений или гангрены	Клинические признаки, характерные для заболеваний соединительной ткани
Отсутствие данных анамнеза и объективных признаков вторичного СР	Выявление специфических аутоантител
Нормальные капилляры ногтевого ложа	Признаки поражения микроциркуляторных сосудов при КНЛ
Нормальная СОЭ	
Отрицательные результаты исследования АНА	

Примечание. АНА – антинуклеарные антитела; КНЛ – капилляроскопия ногтевого ложа.

Таблица 2. *Заболевания и состояния, с которыми ассоциируется СР*

Ассоциация с СР	
Аутоиммунные заболевания: ССД СКВ СЗСТ ДМ/ПМ РА СШ Васкулиты Первичная легочная гипертензия	Экзогенные факторы: вибрационное повреждение воздействие винилхлорида обморожение воздействие свинца воздействие мышьяка
Инфекционные заболевания: гепатит В и С (особенно ассоциированный с криоглобулинемией 3-го типа) микоплазменная инфекция (с холодовыми агглютинами)	Метаболические/эндокринные синдромы: акромегалия микседема СД феохромоцитомы болезнь Фабри
Неопластические синдромы: лимфома лейкоз миелома макроглобулинемия Вальденстрема криоглобулинемия моноклональная или 1-го типа аденокарцинома легких рак яичника ангиоцентрическая лимфома другие паранеопластические заболевания	Гематологические синдромы: пароксизмальная ночная гемоглобинурия криофибриногенемия полицитемия
	Индуктируемые лекарствами: оральные контрацептивы алкалоиды спорыньи бромокриптин бета-адреноблокаторы противоопухолевые препараты (цисплатин, блеомицин, винбластин) циклоспорин интерферон альфа метисегид

Примечание. СЗСТ – смешанное заболевание соединительной ткани; ДМ – дерматомиозит, ПМ – полимиозит, РА – ревматоидный артрит, СШ – синдром Шёгрена, СД – сахарный диабет.



Рис. 1. Цианоз дистальных фаланг пальцев кистей во время атаки Рейно

Диагностика

Диагноз СР устанавливается в первую очередь на основании жалоб и клинических симптомов и считается достоверным при положительном ответе на следующие три вопроса:

- 1) Отмечается ли необычная чувствительность пальцев к холоду?
- 2) Изменяется ли цвет пальцев под воздействием холода?
- 3) Становятся ли они белыми и/или синеватыми?

При этом надо учитывать, что повышенная чувствительность пальцев к холоду возможна и у абсолютно здоровых людей. Так, при опросе приблизительно 7000 человек, почти 12% из них ответили утвердительно на вопрос о повышенной чувствительности пальцев или в целом конечностей к холоду [19]. Кроме того, холодная кожа или неочерченная крапчатая окраска кожи пальцев, кистей и конечностей в целом считаются нормальным ответом на воздействие холода. Такой признак, как побеление пальцев, является высоко чувствительным (94–100%) и высоко специфичным (75–78%) для СР [20].

Подразделение СР, предложенное Британской группой по исследованию склеродермии [21]:

- достоверный СР – повторные эпизоды двухфазного изменения окраски кожи на холоде;
- вероятный СР – однофазное изменение окраски кожи, сопровождающееся онемением или парестезией под воздействием холода;
- СР нет – изменение окраски кожи под воздействием холода отсутствует.

Наряду с диагностикой СР не менее важным является определение его клинической формы. Первичный СР в большинстве случаев имеет умеренно выраженный характер, и только у 12% больных симптомы болезни значительно выражены [22]. Средний возраст начала первичного СР – 14 лет, и только в 27% случаев атаки Рейно впервые появляются в возрасте 40 лет и старше [23]. В 1/4 случаев СР встречается у родственников первой линии [24]. Всем больным с впервые выявленным СР, у которых имеются критерии, указывающие на вероятно вторичный его характер, необходимо проводить специальные исследования с целью дифференциальной ди-

ЛЕКЦИИ

агностики первичного и вторичного характера синдрома. В первую очередь следует уточнить:

- имеются ли у пациента симптомы заболеваний соединительной ткани, с которыми наиболее часто ассоциируется СР (артриты, миалгии, лихорадка, «сухой» синдром, кожная сыпь, кардиопульмональные нарушения);

- принимает ли больной на момент исследования какие-либо препараты, особенно химиотерапевтические средства;

- подвергается ли больной вибрации или другим механическим воздействиям, травмирующим кисти;

- связаны ли эпизоды СР с определенными позиционными изменениями.

Несмотря на идентичность клинических проявлений первичного и вторичного СР, между ними имеются некоторые различия. На вероятность вторичного СР указывают следующие признаки:

- поздний возраст начала;
- мужской пол;
- болезненные эпизоды вазоспазма с признаками тканевой ишемии (изъязвления);
- асимметричный характер атак.

Необходимо учитывать, что клинические признаки СР могут развиваться через несколько месяцев или лет после первых атак Рейно. Инструментальные и лабораторные методы исследования направлены прежде всего на уточнение клинического варианта СР — первичный или вторичный. Наиболее информативной среди инструментальных методов является КНЛ. Метод позволяет визуально оценить локальную капиллярную сеть ногтевого ложа и выявить структурные изменения капилляров и нарушения капиллярного кровотока. При первичном СР структурные изменения капилляров отсутствуют, но выявляются функциональные нарушения в виде выраженного снижения скорости кровотока в капиллярах или внутрикапиллярного стаза. Для вторичного СР характерны изменения размера и формы капиллярных петель, редукция капиллярной сети (рис. 2).

Для дифференциации первичного и вторичного СР используют и другие инструментальные исследования:

- лазерную доплеровскую флоуметрию — метод оценки кожного кровотока; с помощью провокационных тестов выявляют повышенный вазоспазм и снижение вазодилатационного потенциала;

- термографию — метод, позволяющий косвенно оценить кожный кровоток по уровню температуры кожи; время восстановления исходной температуры кожи после охлаждения и градиент температуры вдоль пальца отражают выраженность поражения сосудов [25]. Различия температуры между подушечкой пальцев и тыльной поверхностью кисти $>1^{\circ}\text{C}$ при температуре 30°C , равные 70 и 82% соответственно, имеют положительную и негативную прогностическую ценность для выявления СР, вторичного по отношению к ССД [26];

- плетизмографию — с помощью этого метода возможно измерение давления крови в пальцевой артерии; сниже-

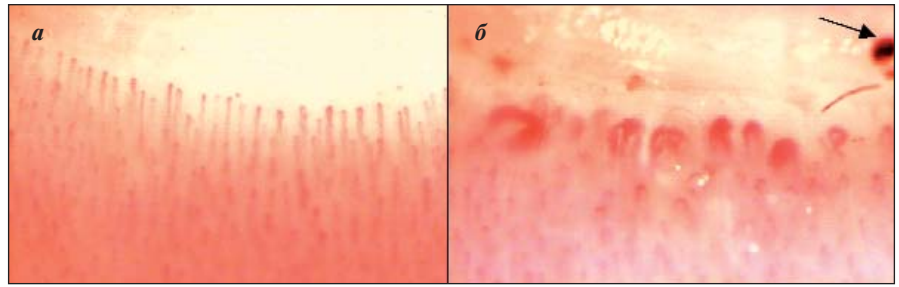


Рис. 2. а — капилляроскопическая картина при первичном СР практически не отличается от нормальной: число и размер капилляров не изменены; б — капилляроскопическая картина при вторичном СР: уменьшение плотности капилляров, выявляются расширенные капилляры, единичные геморрагии (стрелка)

ние давления $\geq 70\%$ после локального охлаждения указывает на вторичный характер СР (чувствительность — 97%); для ССД характерно снижение давления до 0 при 30°C (специфичность — 100%);

- цветное доплеровское УЗ-сканирование — дает возможность визуализировать и измерить диаметр дигитальной артерии, оценить скорость кровотока, дифференцировать первичный и вторичный СР [27].

Для ранней и дифференциальной диагностики первичного и вторичного СР рекомендуется придерживаться алгоритма, представленного на рис. 3. Дифференциальную диагностику СР следует проводить в первую очередь с акроцианозом, который встречается преимущественно в молодом возрасте и характеризуется продолжительным цианозом кистей или стоп, усиливающимся под влиянием холода. Некоторые состояния могут быть ошибочно расценены как СР. К ним относятся карпальный туннельный синдром, рефлекторная симпатическая дистрофия, синдром верхней апертуры. Все эти синдромы связаны с механическим повреждением нервно-сосудистого пучка верхних конечностей. Особое внимание следует обратить на прием таких препаратов, как интерферон альфа, противоопухолевые средства (цисплатин, блеомицин, винбластин и др.), бета-адреноблокаторы и бромокриптин. Такой признак, как сетчатое ливедо, наблюдается также при васкулитах, антифосфолипидном синдроме и окклюзивных поражениях периферических сосудов, при которых в отличие от СР этот признак имеет устойчивый характер. На замерзание конечностей, их онемение и покалывание довольно часто жалуются пациенты с заболеваниями периферических сосудов, сопровождающимися снижением кровотока и ишемией. При СР в отличие от заболеваний периферических сосудов указанные симптомы наблюдаются только во время вазоспазма и полностью проходят после завершения атаки Рейно и восстановления кровотока.

Течение и прогноз

Первичный СР имеет благоприятные течение и прогноз. В то же время при длительном наблюдении (в среднем 12 лет) 307 женщин с СР у 38% из них изменений не наблюдалось, у 36% отмечалось уменьшение частоты и выраженности атак Рейно, у 16%, наоборот, — нарастание выраженности клинических симптомов, а еще у 10% проявления СР исчезли [28]. При проспективном наблюдении больных СР в течение 3 лет развитие заболевания соединительной ткани было установлено у 10% пациентов с исходным диагнозом

Л Е К Ц И И

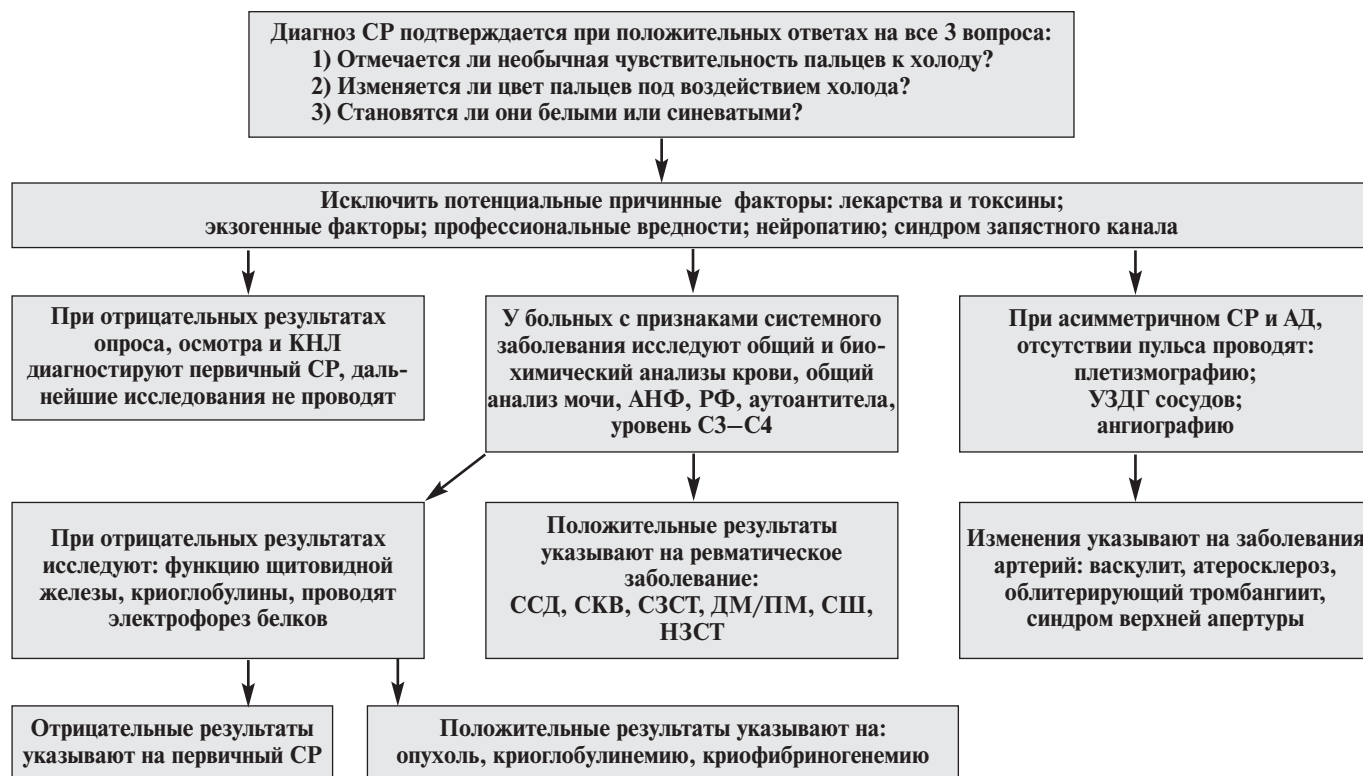


Рис. 3. Диагностический алгоритм СР. НЗСТ – недифференцированное заболевание соединительной ткани, РФ – ревматоидный фактор, УЗДГ – ультразвуковая доплерография, АД – артериальное давление

«вероятно вторичный СР» и ни в одном случае первичного СР [29]. При более длительном сроке наблюдения (12 лет) развитие заболевания соединительной ткани отмечалось уже у 30% больных с вероятно вторичным СР и у 9% с первичным СР [30]. По данным Фремингемского исследования, у 81 (12,6%) из 639 больных СР в среднем через 10,4 года (0,6–27,9 года) развились признаки другого заболевания [31]: наиболее часто это были ССД (у 53 из 81, или 65% больных) и смешанное заболевание соединительной ткани – СЗСТ (у 8 из 81, или 10% больных).

При вторичном СР прогноз определяется в первую очередь тяжестью заболевания, с которым отмечается ассоциация.

Лечение

Лечение СР комплексное, включающее как медикаментозную терапию, так и физические методы. Целесообразность хирургического лечения (шейная симпатэктомия) считается спорной, так как оно дает только временное улучшение. При выраженных ишемических нарушениях у больных с вторичным СР более эффективна дигитальная симпатэктомия.

При лечении СР следует придерживаться следующих принципов:

- характер и объем терапии зависят от интенсивности атак Рейно и осложнений;
- лечение считается успешным при уменьшении выраженности атак и отсутствии новых ишемических повреждений;
- при первичном СР лекарственная терапия показана преимущественно в зимнее время;
- при вторичном СР всем больным следует проводить длительную лекарственную терапию;

- при неэффективности монотерапии возможно сочетание препаратов синергичного действия из разных групп.

Для лечения СР применяют широкий спектр лекарственных средств разных классов, отличающихся механизмом действия (табл. 3). В основном это препараты, оказывающие сосудорасширяющее действие за счет расслабления гладкомышечных клеток сосудистой стенки посредством воздействия на разные физиологические процессы или блокирующие сосудосуживающие реакции.

Блокаторы кальциевых каналов, связываясь с потенциал-зависимыми кальциевыми каналами, подавляют приток Ca^{++} в клетку. До настоящего времени кальциевые блокаторы остаются препаратами выбора при СР [7]. При этом сосудорасширяющее действие на периферические сосуды оказывают только дигидропиридиновые производные кальциевых блокаторов. Метаанализ исследований эффективности этих препаратов показал, что дигидропиридиновые производные блокаторов кальциевых каналов оказывают умеренное влияние на течение СР, уменьшая частоту атак вазоспазма на 2,8–5 эпизодов в неделю и их выраженность в среднем на 33% [32]. В клинической практике наиболее часто применяют такие препараты, как нифедипин, никардипин, амлодипин и фелодипин, при этом для уменьшения частоты побочных эффектов предпочтение отдают препаратам пролонгированного действия [7]. Лечение начинают с минимальных доз, с постепенным повышением дозы до максимально эффективной. Среднесуточная доза нифедипина – 30–90 мг. Однако в трети случаев имеются противопоказания для назначения нифедипина или развиваются побочные эффекты (артериальная гипотензия, тахикардия, головная боль, претибиальная микседема и др.).

ЛЕКЦИИ

Таблица 3. Лекарственные средства, применяемые для лечения СР

Класс препаратов	Название	Механизм действия
Блокаторы медленных кальциевых каналов (кальциевые блокаторы)	Нифедипин Амлодипин Исрадин Дилтиазем	Вазодилатация за счет подавления входа Ca^{++} в клетку
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	Лозартан	Ангиопротективное действие
Простагландины	Алпростадил Илопрост	Вазодилатация и антиагрегантное действие
Ингибиторы ФДЭ-5	Силденафил Тадалафил Варденафил	Вазодилатация за счет накопления цГМФ
Нитраты		Эндотелий-независимая вазодилатация
Антагонисты рецепторов эндотелина 1	Бозентан Амбризентан	Подавление вазоконстрикции
Альфа-адреноблокаторы	Празозин	Блокада вазоконстрикции
Ингибиторы обратного захвата серотонина	Флуоксетин Кетансерин	Влияние на нейрорегуляцию сосудов
Ингибиторы Rho-киназы	Фасудил	Блокада α_2 -адренорецепторов
Статины	Аторвастатин	Ангиопротективное действие

Примечание. ФДЭ-5 — фосфодиэстераза 5-го типа, цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат.

Исследования небольших групп больных не показали клинически значимого сосудорасширяющего эффекта ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [33, 34]. В исследовании [35] отмечалось достоверно более выраженное по сравнению с нифедипином уменьшение частоты атак вазоспазма у больных с первичным и вторичным СР после 15 нед лечения блокатором рецепторов ангиотензина II лозартаном. Этот эффект был более выраженным у больных с первичным СР. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения клинической эффективности ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II при СР.

При недостаточном эффекте блокаторов кальциевых каналов и/или других вазодилататоров могут быть эффективными синтетические стабильные формы простагландина I_2 (илопрост, эпопростенол) и E_1 (алпростадил) [36]. Терапевтическое действие стабильных аналогов простагландина обусловлено тем, что они являются сильными вазодилататорами и ингибиторами тромбоцитов. По данным Кохрановского обзора, у больных СР, ассоциированным с ССД, илопрост уменьшает частоту и выраженность эпизодов вазоспазма, ускоряет заживление и предупреждает появление новых дигитальных язв [37]. В то же время показано, что у больных, леченных простаноидами (илопрост, алпростадил), достоверно чаще отмечаются кардиоваскулярные осложнения (инфаркт миокарда, инсульт) по сравнению с остальными больными (14 и 2,4% соответственно) [38]. Частота этих осложнений была значительно большей у больных с высоким кардиоваскулярным риском (60 и 5,2% соответственно). Эти данные указывают на необходимость тщательной оценки у всех больных с вторичным СР кардиоваскулярного риска до начала лечения простаноидами. Для уменьшения риска возможных сосудистых осложнений предпочтительно назначение минимальных эффективных суточных доз простагландинов. Такой подход оправдан тем, что у больных ССД низкие дозы ило-

проста (0,5 нг/кг в минуту) оказывает такое же действие, как и его высокие дозы (2,0 нг/кг в минуту) [39].

Ингибиторы ФДЭ-5, являющиеся мощными вазодилататорами, стали применяться в лечении СР относительно недавно — с начала 2000-х годов [40]. Сосудорасширяющий эффект этих препаратов обусловлен подавлением активности ФДЭ-5, превращающей активную циклическую форму цГМФ в неактивную линейную. Подавление активности ФДЭ-5 приводит к внутриклеточному накоплению и пролонгации действия цГМФ, который вызывает релаксацию гладкомышечных клеток за счет усиленного выхода Ca^{++} из клеток. Первым и пока наиболее часто применяемым ингибитором ФДЭ-5 является силденафил. В нескольких небольших плацебоконтролируемых или открытых исследованиях показано уменьшение частоты и длительности атак СР и улучшение заживления дигитальных язв у больных ССД, леченных силденафилом [41–44]. Аналогичные данные получены и при применении другого ингибитора ФДЭ-5 — тадалафила, отличающегося от силденафила более продолжительным действием [45]. Вместе с тем в некоторых исследованиях у больных СР эффективность ингибиторов ФДЭ-5 не отличалась от таковой плацебо [46, 47]. Возможно, это связано с тем, что изменения окислительно-восстановительного потенциала при СР ведут к образованию нечувствительной к окиси азота растворимой гуанилилциклазы (рГЦ), катализирующей реакцию образования цГМФ из гуанозин трифосфата. В этом отношении представляется перспективным применение препарата нового класса, стимулятора рГЦ риоцигуата, действие которого не зависит от оксида азота [48]. Ретроспективный анализ безопасности ингибиторов ФДЭ-5 показал высокую частоту побочных эффектов силденафила, в первую очередь кардиальных, у больных ССД с предшествующими изменениями ЭКГ и аритмиями [49]. Эти наблюдения подтверждаются данными Агентства по лекарствам и пищевым продуктам США о том, что серьезные кардио-

ЛЕКЦИИ

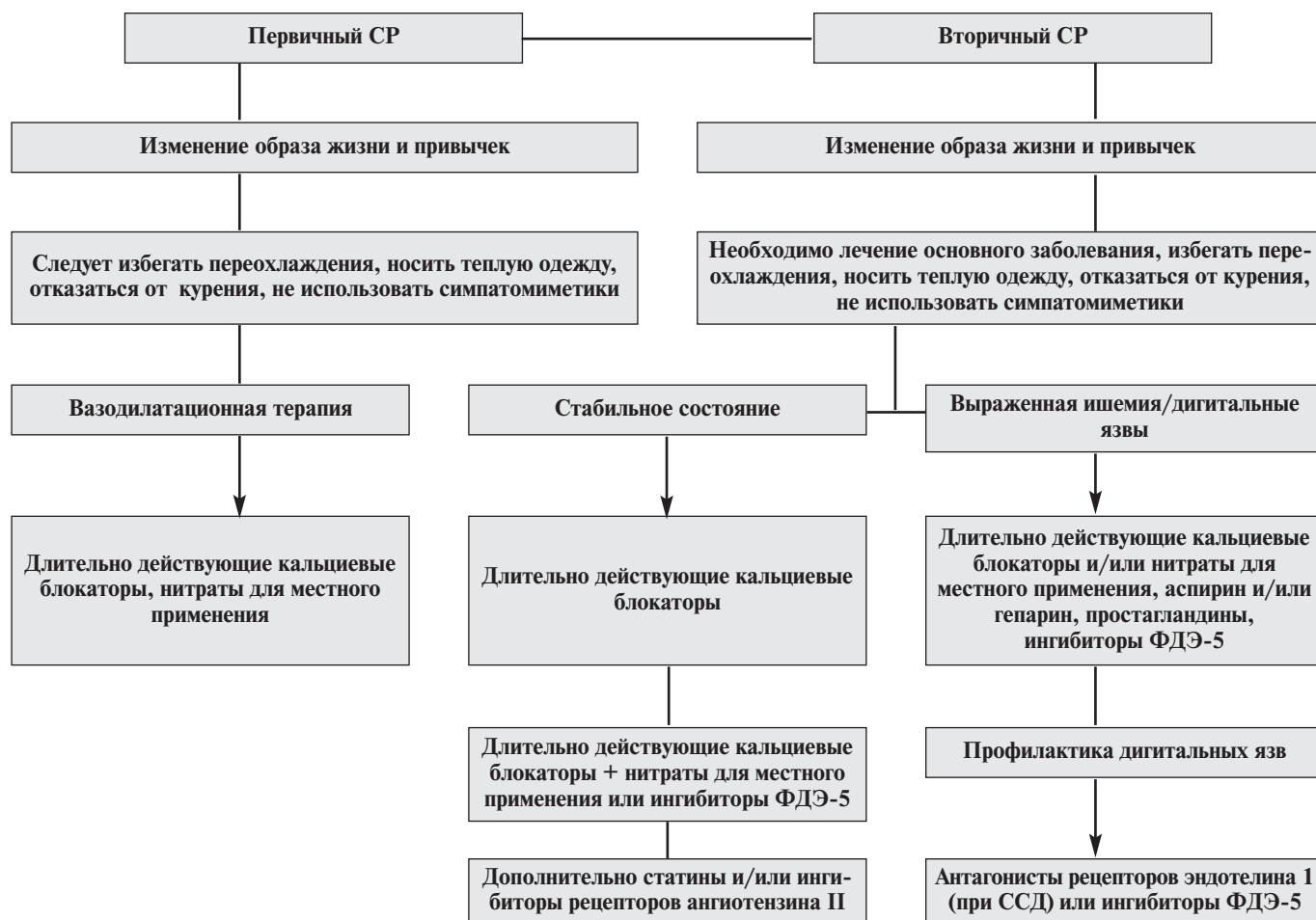


Рис. 4. Алгоритм лечения СР [75]

васкулярные осложнения составляют 10–15% всех побочных эффектов силденафила [48]. Это делает необходимым, как и при назначении простагландинов, тщательную оценку возможного кардиального риска до начала и в процессе терапии ингибиторами ФДЭ-5.

При лечении СР применяются лекарственные формы нитратов для местного трансдермального воздействия. При местном применении нитроглицерин значительно уменьшал выраженность и число атак Рейно у больных с первичным и вторичным СР, а также улучшал заживление дигитальных язв [50, 51]. Однако использование нитратов ограничивается высокой частотой (до 80%) побочных эффектов, в первую очередь головной боли. В большом плацебоконтролируемом исследовании, включавшем 219 больных с СР, была показана эффективность микроэмульсии нитроглицерина в виде геля (MQX-503) [52]. После 4 нед лечения MQX-503 достоверно (по сравнению с плацебо) снижал счет СР (на 14,3 и 1,3% соответственно); не наблюдалось различий в длительности и частоте атак СР при оценке по ВАШ, а частота побочных эффектов была одинакова в обеих группах.

Помимо препаратов, оказывающих прямое сосудорасширяющее действие, для лечения СР применяют препараты, блокирующие вазоспастические реакции. К ним относятся антагонисты рецепторов эндотелина 1, который является наиболее мощным из известных вазоконстрикторов. Длительное действие эндотелина вызывает также ремоделирование сосудов за

счет пролиферации гладкомышечных клеток и гипертрофии мышечной оболочки сосудистой стенки [53]. Первым представителем этой группы препаратов является бозентан – неселективный антагонист рецепторов эндотелина, связывающий рецепторы А- и В-типа. В исследованиях RAPIDS-1 и RAPIDS-2 было показано, что бозентан по сравнению с плацебо уменьшает частоту образования дигитальных язв на 48%, но не влияет на скорость их заживления [54–56]. Во многих описаниях серии случаев отмечались уменьшение частоты атак и выраженности вторичного СР, а также улучшение заживления дигитальных язв [57–63]; наряду с этим в других наблюдениях не выявлено признаков улучшения СР [64].

Другим классом препаратов, блокирующих вазоспастические реакции, являются альфа-адреноблокаторы. Представителем этой группы препаратов является празозин, который блокирует постсинаптические α_1 -адренорецепторы. В небольших клинических исследованиях показано, что празозин значительно уменьшает число и интенсивность атак Рейно у больных ССД [65]. Несмотря на благоприятные эффекты, побочные реакции (сердцебиение, артериальная гипотензия и др.) ограничивают применение препарата при СР. В этом отношении более предпочтительными являются препараты, селективно блокирующие α_{2c} -адренорецепторы, которые играют важную роль в терморегуляции.

Роль серотонина в патогенезе СР остается неясной, вместе с тем в нескольких исследованиях показано положи-

ЛЕКЦИИ

тельное влияние ингибиторов обратного захвата серотонина и антагонистов 5HT₂-рецепторов серотонина на проявления СР [66–70]. Метаанализ эффективности ингибитора обратного захвата серотонина кетансерина у больных СР не выявил его положительного влияния на течение СР у больных ССД [71]. В настоящее время нет убедительных доказательств, позволяющих рекомендовать рутинное применение ингибиторов обратного захвата серотонина для лечения СР. По-видимому, эти препараты можно использовать у больных, у которых эмоциональный стресс является существенным стимулом, провоцирующим атаки Рейно.

Учитывая важную роль сосудистого эндотелия в регуляции локальных вазомоторных реакций, можно ожидать положительное влияние при СР лекарственных средств с ангиопротективным действием, уменьшающих эндотелиальную дисфункцию. К таким препаратам относятся ингибиторы Rho-киназ и статины. Под влиянием холода происходит транслокация вазоконстрикторных α_2 -адренорецепторов на поверхность клеточной мембраны. В этом процессе активную роль играют Rho-киназы. Повышенная активность Rho-киназ наблюдается при церебральной ишемии и коронарном вазоспазме. Мощным ингибитором активности Rho-киназ является фасудил, который предупреждает перемещение α_2 -адренорецепторов на клеточную мембрану. Аналогично действуют и статины, которые благодаря плейотропным свойствам также блокируют активность Rho-киназ. В нескольких исследованиях показано ангиопротективное действие atorvastatina у больных с вторичным СР при ССД, у которых отмечалось уменьшение образования новых дигитальных язв [72, 73].

Лекарственная терапия СР не всегда показана из-за побочного действия препаратов. Поэтому в лечении СР широко применяются методы альтернативной терапии, эффективность которых, однако, остается дискуссионной. Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) эффективности различных методов альтернативной терапии в виде биологических добавок (антиоксидантов, эссенциальных жирных кислот, гинкго билоба, L-аргинина, глюкозаминогликанов) и иных воздействий (акупунктуры, аутотренинга) не выявил клинически значимых изменений частоты, длительности и выраженности атак вазоспазма у использовавших их больных [74]. Одной из причин негативного заключения метаанализа может быть ограниченное количество РКИ, посвященных альтернативным методам лечения при СР. Следовательно, для оценки альтернативных методов лечения СР необходимы дальнейшие крупные РКИ.

Таким образом, диагностика СР основывается на его клинических признаках. Дифференциальная диагностика первичного и вторичного СР проводится при наличии симптомов, указывающих на предположительно вторичный характер СР, и включает проведение ряда инструментальных и лабораторных исследований. Вазоспазм при СР является результатом нарушения нейрогуморальных механизмов контроля локального сосудистого тонуса. Поэтому лечение должно быть комплексным и дифференцированным в зависимости от клинического варианта, течения и выраженности СР.

При выборе лечения СР следует придерживаться определенного алгоритма (рис. 4). В настоящее время проводятся исследования эффективности новых классов препаратов, которые в будущем помогут улучшить результаты терапии СР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Raynaud M. Local Asphyxia and Symmetrical Gangrene of the Extremities. London: New Sydenham Society; 1862.
2. Lewis T. Experiments relating to the peripheral mechanisms involved in spasmodic arrest of the circulation in the fingers, a variety of Raynaud's disease. *Heart*. 1929;15:7–101.
3. Maricq HR, Carpentier PH, Weinrich MC, et al. Geographic variation in the prevalence of Raynaud's phenomenon: a 5 region comparison. *J Rheumatol*. 1997;24(5):879–89.
4. Harada N, Ueda A, Takegata S. Prevalence of Raynaud's phenomenon in Japanese males and females. *J Clin Epidemiol*. 1991;44(7):649–55. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0895-4356\(91\)90026-6](http://dx.doi.org/10.1016/0895-4356(91)90026-6)
5. Voulgari PV, Alamanos Y, Papazisi D, Christou K, et al. Prevalence of Raynaud's phenomenon in a healthy Greek population. *Ann Rheum Dis*. 2000;59(3):206–10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.59.3.206>.
6. Riera G, Vilardell M, Vaque J, et al. Prevalence of Raynaud's phenomenon in a healthy Spanish population. *J Rheumatol*. 1993;20(1):66–9.
7. Bakst R, Merola JF, Franks AG Jr, Sanchez M. Raynaud's phenomenon: pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(4):633–53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2008.06.004>.
8. Kaheleh B, Matucci-Cerinic M. Raynaud's phenomenon and scleroderma. Dysregulated neuroendothelial control of vascular tone. *Arthritis Rheum*. 1995;38(1):1–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780380102>.
9. Rajagopalan S, Pfenninger D, Kehler C, et al. Increased asymmetric dimethylarginine and endothelin 1 levels in secondary Raynaud's phenomenon: implications for vascular dysfunction and progression of disease. *Arthritis Rheum*. 2003;48(7):1992–2000. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.11060>.
10. Kirchengast M, Munter K. Endothelin-1 and endothelin receptor antagonists in cardiovascular remodeling. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1999;221(4):312–25. DOI: <http://dx.doi.org/10.3181/00379727-221-44414>.
11. Furspan PB, Chatterjee S, Freedman RR. Increased tyrosine phosphorylation mediates the cooling-induced contraction and increased vascular reactivity of Raynaud's disease. *Arthritis Rheum*. 2004;50(5):1578–85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20214>.
12. Chotani MA, Flavahan S, Mitra S, et al. Silent alpha(2C)-adrenergic receptors enable cold-induced vasoconstriction in cutaneous arteries. *Am J Physiol*. 2000;278(4):H1075–83.
13. Bailey SR, Eid AH, Mitra S, et al. Rho-kinase mediates cold-induced constriction of cutaneous arteries: role of alpha2c-adrenoceptor translocation. *Circ Res*. 2004;94(10):1367–74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.RES.0000128407.45014.58>.
14. Bailey SR, Mitra S, Flavahan S, Flavahan NA. Reactive oxygen species from smooth muscle mitochondria initiate cold-induced constriction of cutaneous arteries. *Am J Physiol*. 2005;289(1):H243–50.
15. Cooke JP, Marshall JM. Mechanisms of Raynaud's disease. *Vasc Med*. 2005;10(4):293–307. DOI: <http://dx.doi.org/10.1191/1358863x05vm639ra>.
16. LeRoy EC, Medsger TR. Raynaud's phenomenon: a proposal for classification. *Clin Exp Rheumatol*. 1992;10(5):485–8.
17. Kallenberg CG. Early detection of connective tissue disease in patients with Raynaud's phenomenon. *Rheum Dis Clin North Am*. 1990;16(1):11–30.
18. De Angelis R, Salaffi F, Grassi W. Raynaud's phenomenon: prevalence in an Italian population sample. *Clin Rheumatol*. 2006;25(4):506–10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-005-0077-1>.

ЛЕКЦИИ

19. Maricq HR, Weinrich MC, Keil JE, et al. Prevalence of scleroderma spectrum disorders in the general population of South Carolina. *Arthritis Rheum.* 1989;32(8):998–1006. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/anr.1780320809>.
20. Palmer K, Griffin M, Syddall H, et al. Prevalence of Raynaud's phenomenon in Great Britain and its relation to hand transmitted vibration: a national postal survey. *Occup Environ Med.* 2000 July;57(7):448–52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/oem.57.7.448>.
21. Brennan P, Silman A, Black C, et al. Validity and reliability of three methods used in the diagnosis of Raynaud's phenomenon. The UK Scleroderma Study Group. *Br J Rheumatol.* 1993;32(5):357–61. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/32.5.357>.
22. Raynaud's Treatment Study Investigators. Comparison of sustained-release nifedipine and temperature biofeedback for treatment of primary Raynaud phenomenon. Results from a randomized clinical trial with 1-year follow-up. *Arch Intern Med.* 2000;160(8):1101–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.160.8.1101>.
23. Planchon B, Pistorius MA, Beurrier P, De Faucal P. Primary Raynaud's phenomenon. Age of onset and pathogenesis in a prospective study of 424 patients. *Angiology.* 1994;45(8):677–86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/000331979404500802>.
24. Freedman RR, Mayes MD. Familial aggregation of primary Raynaud's disease. *Arthritis Rheum.* 1996;39(7):1189–91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780390717>.
25. Herrick AL, Clark S. Quantifying digital vascular disease in patients with primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 1998;57(2):70–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.57.2.70>.
26. Anderson ME, Moore TL, Lunt M, Herrick AL. The «distal-dorsal difference»: a thermographic parameter by which to differentiate between primary and secondary Raynaud's phenomenon. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(3):533–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kel330>. Epub 2006 Oct 2.
27. Keberle M, Tony HP, Jahns R, et al. Assessment of microvascular changes in Raynaud's phenomenon and connective tissue disease using colour doppler ultrasound. *Rheumatology (Oxford).* 2000;39(11):1206–13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/39.11.1206>.
28. Gifford RW Jr, Hines EA Jr. Raynaud's disease among women and girls. *Circulation.* 1957;16(6):1012–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.16.6.1012>.
29. DeAngelis R, Del Medico P, Blasetti P, Cervini C. Raynaud's phenomenon: clinical spectrum of 118 patients. *Clin Rheumatol.* 2003;22(4–5):279–84. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-003-0726-1>.
30. Ziegler S, Brunner M, Eigenbauer E, Minar E. Long-term outcome of primary Raynaud's phenomenon and its conversion to connective tissue disease: a 12-year retrospective patient analysis. *Scand J Rheumatol.* 2003;32(6):343–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/03009740410005007>.
31. Spencer-Green G. Outcomes in primary Raynaud phenomenon: a meta-analysis of the frequency, rates, and predictors of transition to secondary diseases. *Arch Intern Med.* 1998;158(6):595–600. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.158.6.595>.
32. Thompson AE, Pope JE. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon: a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(2):145–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keh390>.
33. Werner C, Baumhakel M, Teo KK, et al. RAS blockade with ARB and ACE inhibitors: current perspective on rationale and patient selection. *Clin Res Cardiol.* 2008;97(7):418–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00392-008-0668-3>.
34. Garcia-Carrasco M, Jimenez-Hernandez M, Escarcega RO, et al. Treatment of Raynaud's phenomenon. *Autoimmunity reviews.* 2008;8(1):62–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2008.07.002>.
35. Dziadzio M, Denton CP, Smith R, et al. Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma. *Arthritis Rheum.* 1999;42(12):2646–55. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199912\)42:12%3C2646::AID-ANR21%3E3.0.CO;2-T](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199912)42:12%3C2646::AID-ANR21%3E3.0.CO;2-T).
36. Wigley FM, Wise RA, Seibold JR, et al. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Ann Intern Med.* 1994;120(3):199–206. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-120-3-199402010-00004>.
37. Pope J, Fenlon D, Thompson A, et al. Iloprost and cisaprost for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 1998;(2):CD000953.
38. Colaci M, Sebastiani M, Giuggioli D, et al. Cardiovascular risk and prostanoids in SSc. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26(2):333–6.
39. Kawald A, Burmester GR, Huscher D, et al. Low versus high-dose iloprost therapy over 21 days in patients with secondary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis: a randomized, open, single-center study. *J Rheumatol.* 2008;35(9):1830–7.
40. Алекперов РТ. Силденафил в лечении синдрома Рейно. Научно-практическая ревматология. 2009;48(3):38–45. [Aleksperov RT. Sildenafil in the treatment of Raynaud's syndrome. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2009;48(3):38–45. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2009-1311>.
41. Fries R, Shariat K, von Wilmowsky H, Bohm M. Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation.* 2005;112(19):2980–5.
42. Pakozdi A, Howell K, Black CM, Denton CP. Addition of the short term phosphodiesterase-5 inhibitor sildenafil to iloprost therapy for scleroderma digital vasculopathy [abstract]. ACR/ARHP Scientific Meeting 2007. Boston, MA: November 6–11, 2007; abstract 2167.
43. Becker M, Bruckner CS, Scherer H, et al. Effect of sildenafil on digital ulcers in systemic sclerosis – analysis from a single centre pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2010 Aug;69(8):1475–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.116475>. Epub 2009 Nov 8.
44. Brueckner C, Scherer U, Burmester G, et al. Effect of sildenafil on healing of digital ulcers in patients with systemic sclerosis [abstract]. *Ann Rheum Dis.* 2008;67 (Suppl 2):362.
45. Shenoy P, Agarwal V, Kumar S, et al. Efficacy of tadalafil in secondary Raynaud's phenomenon resistant to vasodilator therapy: a doubleblind randomized cross-over trial [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2008;58(9 Suppl):S402.
46. Zamiri B, Koman AL, Smith BP, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of sildenafil for the management of primary Raynaud's phenomenon [abstract]. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(Suppl. 1):484–5.
47. Schioppa E, Hsu VM, Impens AJ, Rothman JA, et al. Randomized placebo-controlled crossover trial of tadalafil in Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2009;36(10):2264–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.090270>. Epub 2009 Sep 15.
48. Man Tsuey Tse. Trial watch: Phase III success for first-in-class pulmonary hypertension drug. *Nature Reviews Drug.* 2012;11(12):896. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrd3906>.
49. Алекперов РТ, Ананьева ЛП, Корзенева ЕГ, Черемухина ЕО. Эффективность и безопасность силденафила у больных системной склеродермией. Терапевтический архив. 2013;85(5):60–7. [Aleksperov RT, Anan'eva LP, Korzeneva EG, Cheremukhina EO. Efficacy and safety of sildenafil in patients with systemic scleroderma. *Terapevticheskii arkhiv.* 2013;85(5):60–7. (In Russ.)]
50. Teh LS, Manning J, Moore T, et al. Sustained-release transdermal glyceryl trinitrate patches as a treatment for primary and secondary Raynaud's phenomenon. *Br J Rheumatol.* 1995;34(7):636–41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/34.7.636>.
51. Franks AG. Topical glyceryl trinitrate as adjunctive treatment in Raynaud's disease. *Lancet.* 1982;1(8263):76–7. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(82\)90215-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(82)90215-X).
52. Chung L, Shapiro L, Fiorentino D, et al. MQX-503, a novel formulation of nitroglyc-

- erin, improves the severity of Raynaud's phenomenon: A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2009;60(3):870–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.24351>.
53. Morelli S, Ferri C, Poletini E, et al. Plasma endothelin-1 levels, pulmonary hypertension and lung fibrosis in patients with systemic sclerosis. *Am J Med.* 1995;99(3):255–60. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343\(99\)80157-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343(99)80157-0).
54. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum.* 2004;50(12):3985–93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20676>.
55. Black C, Denton CP, Furst DE, et al. Bosentan reduces the number of new digital ulcers in patients with systemic sclerosis – open label extension to a double-blind trial [abstract]. *Ann Rheum Dis.* 2006;65 (Suppl 2):384.
56. Seibold JR, Denton CP, Furst DE, et al. Bosentan prevents occurrence but does not speed healing of digital ulcers in patients with systemic sclerosis (SSc) [abstract]. Annual Meeting of the American College of Rheumatology 2005; abstract L2.
57. Garcia de la Pena-Lefebvre P, Rubio SR, Exposito MV, et al. Long-term experience of bosentan for treating ulcers and healed ulcers in systemic sclerosis patients. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(4):464–6. DOI: [10.1093/rheumatology/ken001](http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ken001). Epub 2008 Feb 7.
58. Launay D, Diot E, Pasquier E, et al. Bosentan for treatment of active digital ulcers in patients with systemic sclerosis (9 cases). *Presse Med.* 2006;35(4 Pt 1):587–92. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0755-4982\(06\)74645-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0755-4982(06)74645-0).
59. Selenko-Gebauer N, Duschek N, Minimair G, et al. Successful treatment of patients with severe secondary Raynaud's phenomenon with the endothelial receptor antagonist bosentan. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:iii45–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keh290>.
60. Funauchi M, Kishimoto K, Shimazu H, et al. Effects of bosentan on the skin lesions: an observational study from a single center in Japan. *Rheumatol Int.* 2009;29(7):769–75. DOI: [10.1007/s00296-008-0789-z](http://dx.doi.org/10.1007/s00296-008-0789-z). Epub 2008 Nov 27.
61. Hettema ME, Zhang D, Bootsma H, Kallenberg CGM. Bosentan therapy for patients with severe Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis [letter]. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(10):1398–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.073684>.
62. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Nardi N, et al. Successful treatment of severe Raynaud's phenomenon with bosentan in four patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43(11):1454–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keh340>.
63. Dunne J, Dutz J, Shojania K, et al. Treatment of severe Raynaud's phenomenon with bosentan in a patient with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(7):911–2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kei129>.
64. Moore TL, Vail A, Herrick AL. Assessment of digital vascular structure and function in response to bosentan in patients with systemic sclerosis-related Raynaud's phenomenon. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(2):363–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keh383>. Epub 2006 Nov 20.
65. Pope J, Fenlon D, Thompson A, et al. Prazosin for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD000956.
66. Bolte MA, Avery D. Case of fluoxetine-induced remission of Raynaud's phenomenon – a case report. *Angiology.* 1993;44(2):161–3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/000331979304400213>.
67. Rey J, Cretel E, Jean R, et al. Serotonin reuptake inhibitors, Raynaud's phenomenon and erythromelalgia. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42(4):601–2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keg137>.
68. Buecking A, Rougemont E, Zullino DF. Treatment of Raynaud's phenomenon with escitalopram. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2005;8(2):307–308. DOI: <http://dx.doi.org/10.1017/S1461145704004882>. Epub 2004 Nov 30.
69. Kato S, Kishiro I, Machida M, et al. Suppressive effect of sarpogrelate hydrochloride on respiratory failure and right ventricular failure with pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis. *J Int Med Res.* 2000;28(6):258–68. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/147323000002800602>.
70. Yoshimasu T, Ikeda T, Ueda K, et al. Effects of sarpogrelate hydrochloride on skin ulcers and quality of life in patients with systemic sclerosis. *J Dermatol.* 2012;39(6):536–40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1346-8138.2011.01432.x>.
71. Pope J, Fenlon D, Thompson A, et al. Ketanserin for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD000954.
72. Алекперов РТ, Корзенёва ЕГ, Александрова ЕН и др. Плейотропные эффекты статинов при системной склеродермии. Терапевтический архив. 2011;83(5):41–7. [Aleperov RT, Korzeneva EG, Alexandrova EN, et al. Pleiotropic effects of statins in systemic sclerosis. *Terapevticheskii arkhiv.* 2011;83(5):41–7. (In Russ.)]
73. Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmii M. Statins: potentially useful in therapy of systemic sclerosis-related Raynaud's phenomenon and digital ulcers. *J Rheumatol.* 2008;35(9):1801–8. Epub 2008 Aug 15.
74. Malenfant D, Catton M, Pope JE. The efficacy of complementary and alternative medicine in the treatment of Raynaud's phenomenon: a literature review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(7):791–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kep039>.
75. Baumhäkel M, Böhm M. Recent achievements in the management of Raynaud's phenomenon. *Vasc Health Risk Manag.* 2010;6:207–14. DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/VHRM.S5255>.