

Силденафил в лечении синдрома Рейно

Р.Т. Алекперов
НИИ ревматологии РАМН, Москва

Синдром Рейно (СР) является чрезмерной вазоспастической реакцией на воздействие холода или эмоциональное напряжение. Клинически синдром проявляется резко очерченными участками изменения окраски кожи (побеление/посинение) пальцев кистей и стоп. В популяции, особенно в странах с холодным климатом, отмечается значительная распространенность СР, которая достигает 3-5% [1]. Различают первичный, или идиопатический, и вторичный, ассоциированный с другими заболеваниями, СР. Первичный СР характеризуется симметричностью атак вазоспазма, отсутствием изъязвлений и некрозов тканей, отсутствием признаков других заболеваний, нормальной капилляроскопической картиной, отрицательными результатами теста на антинуклеарные антитела и нормальным уровнем СОЭ [2]. При вторичном СР атаки вазоспазма обычно бывают более интенсивными, могут сопровождаться сильной болью, часто развиваются выраженные ишемические повреждения тканей в виде рецидивирующих дигитальных и иных кожных изъязвлений, гангрены фаланг пальцев кистей и стоп [3]. Несмотря на большое число заболеваний и состояний, при которых развивается вторичный СР, чаще всего наблюдается ассоциация с системными заболеваниями соединительной ткани, и, в первую очередь, с системной склеродермией (ССД). Вторичный СР отличается более агрессивным течением, так как при этой форме, помимо функциональных нарушений, имеются морфологические изменения сосудов, в том числе с вовлечением сосудов внутренних органов [4]. В большинстве случаев первичного СР для профилактики вазоспазма достаточно соблюдения рекомендаций немедикаментозного характера (ношение теплой одежды, ограничение потребления кофе и др.) и обычно не требуется лекарственной терапии. В отличие от первичного, вторичный СР и связанная с ним тканевая ишемия являются факторами патогенеза ассоциированных заболеваний и поэтому требуют активной и адекватной медикаментозной коррекции. Исходя из существующих представлений, основными средствами в лечении СР являются вазодилататоры с различным механизмом действия. С этой целью применяют лекарственные препараты многих фармакологических групп (блокаторы кальциевых каналов, альфа-адреноблокаторы, антагонисты рецепторов ангиотензина-II и др.), но ни один из них не может считаться «золотым стан-

дартром» [5]. Мета-анализ работ по исследованию эффективности нифедипина, считающегося наиболее сильным периферическим вазодилататором, при первичном или ассоциированном с ССД СР показал, по заключению авторов, «в лучшем случае умеренное снижение частоты и выраженности ишемических атак у больных после 2-х недель приема препарата» [6]. Отмечается, что у больных ССД эффект нифедипина был менее выражен, чем при первичном СР. Кроме того, эффективность нифедипина существенно различается между отдельными больными и не может быть прогнозирована [7]. Приблизительно у одной трети больных лечение кальциевыми блокаторами не приводит к клиническому улучшению [8]. Сравнение результатов краткосрочного и длительного приема нифедипина показало, что после 8 недель лечения не отмечается повышения кожного и мышечного кровотока, наблюдаемого в начале лечения [9]. Применение нифедипина ограничивают относительно высокая частота побочных эффектов и наличие противопоказаний для его назначения. Из-за неудовлетворительных результатов лечения в последнюю декаду особое внимание уделялось исследованию механизмов развития СР, с целью определения ключевых факторов патогенеза как возможных мишеней терапевтического воздействия [10].

Роль сосудистого эндотелия в патогенезе СР

СР был впервые описан в 1862 г., но его патогенез до настоящего времени полностью не раскрыт. Первоначально М. Рейно описал эти изменения как «локальную асфиксию конечностей» вследствие «повышенной чувствительности центральных отделов системы, контролирующей сосудистую иннервацию». В 1930г Т. Льюис продемонстрировал, что локальная симпатэктомия не приводит к прекращению эпизодов вазоспазма и на основании этих наблюдений пришел к заключению, что данный феномен является скорее следствием локального повреждения, а не дефекта в центральной нервной системе (цит. по [11]). На сегодняшний день наиболее обоснованной считается концепция, согласно которой основу патогенеза СР составляют нарушения механизмов нейроэндотелиального контроля сосудистого тонуса [4, 12, 13].

Сосудистый эндотелий участвует в многочисленных физиологических и патофизиологических процессах и играет важную роль в регуляции сосудистого тонуса, гемостаза, иммунного и воспалительного ответов [14]. Применительно к СР наибольший интерес привлекают эндотелий-зависимые механизмы регуляции локального тонуса сосудов. В норме сосудистый тонус контролируется интерактивной системой с участием нейротранс-

миттеров и вазоактивных субстанций, большинство из которых синтезируется сосудистыми эндотелиальными клетками [15-19]. Дисрегуляция вазомоторного контроля является результатом нарушений баланса вазодилататоров и вазоконстрикторов в сторону преобладания последних и отражает состояние эндотелиальной дисфункции.

Многочисленные исследования подтверждают роль эндотелиальной дисфункции как важного, а возможно, и инициального звена патогенеза СР [20, 21]. С помощью неинвазивных методов исследования у большинства больных первичным и вторичным СР выявляется преимущественное нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации [22-31].

Сосудистый эндотелий является источником ряда вазодилататоров, таких как оксид азота (NO), простагландин, и вазоконстрикторов, включая эндотелин-1, ангиотензин II и др., влияющих на локальный тонус сосудов. Наиболее мощным вазодилататором, из известных вообще и продуцируемых эндотелиальными клетками, в частности, является NO, который противодействует эффектам другой вазоактивной субстанции – эндотелина-1, оказывающему сильное сосудосуживающее действие и также продуцируемому сосудистыми эндотелиальными клетками. Снижение синтеза и/или биодоступности NO рассматривается в качестве ведущего механизма развития эндотелиальной дисфункции [32]. Предполагается, что дефицит опосредованной NO вазодилатации при СР может быть следствием снижения его продукции. Данное предположение подтверждается результатами исследований, показавших повышение кожного кровотока у больных СР при аппликации донаторов NO [33-36]. Другой причиной снижения эндотелий-зависимой NO-опосредованной вазодилатации при СР может быть повышение в крови больных уровня асимметричного диметиларгинина, который является эндогенным ингибитором эндотелиальной NO синтазы [37]. Биодоступность NO также уменьшается вследствие высокой аффинности аниона супероксида, так как обе молекулы содержат неспаренный электрон [38]. И наконец, существенной причиной дефицита NO-опосредованной вазодилатации может быть повышение уровня вазоконстрикторов и в первую очередь такого мощного вазоконстриктора, как эндотелин-1. При первичном СР, по сравнению со здоровыми, выявлено повышение базального уровня эндотелина-1 или же отмечается его повышение во время вазоспастической реакции [39-42]. При вторичном СР, ассоциированном с ССД, кроме того наблюдается повышенная экспрессия эндотелина-1 в коже больных [43]. Клинические наблюдения указывают на то, что антагонисты рецепторов эндотелина-1 достоверно снижают частоту появления новых дигитальных язв [44].

Наряду с этим NO обладает ангиопротективными свойствами, подавляя пролиферацию гладкой мускулатуры сосудов и моноцитов и предотвращая

тем самым патологическую перестройку сосудистой стенки (ремоделирование) [45]. NO обладает антиоксидантным действием, ингибирует агрегацию и адгезию тромбоцитов, эндотелиально-лейкоцитарные взаимодействия и миграцию моноцитов [46].

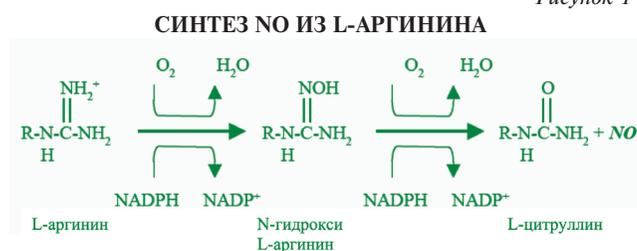
Таким образом, NO является универсальным ключевым ангиопротективным фактором. Снижение продукции или биодоступности NO вследствие тех или иных причин может привести к нарушениям последующих реакций и физиологических процессов, прежде всего вазодилатации.

Механизм NO-зависимой вазодилатации

Нормально функционирующий сосудистый эндотелий характеризуется непрерывной базальной выработкой NO, необходимой для поддержания соответствующего базального тонуса сосудов [47]. NO образуется из аминокислоты L-аргинина под влиянием фермента NO синтазы (NOS). Синтез NOS кодируется тремя различными генами, продуктом которых являются, соответственно, нейрональная (nNOS или NOS-1 типа), индуцибельная (iNOS или NOS-2 типа) и эндотелиальная NOS (eNOS или NOS-3 типа) [48]. Активность nNOS и eNOS является кальций- и кальмодулин-зависимой. Имеются два основных механизма стимуляции eNOS и оба связаны с высвобождением ионов кальция из участков депонирования в саркомере. Первым из стимулов для повышения внутриклеточного уровня кальция и последующей активации eNOS является усиление действующего на сосудистый эндотелий напряжения сдвига (поток-зависимое образование NO). Другим стимулом с аналогичным эффектом является взаимодействие эндотелиальных клеточных рецепторов к ацетилхолину, брадикинину, субстанции P, аденозину и другим вазоактивными субстанциями с соответствующими лигандами (рецептор-стимулированное образование NO). В процессе синтеза NH_2 группа L-аргинина трансформируется в NOH, от которой отделяется NO с одновременным образованием L-цитруллина (рис. 1). Кофакторами NO синтазы являются молекула кислорода, NADPH и тетрагидробиоптерин.

NO является относительно стабильным газом, способным к легкой диффузии через клеточные мембраны и к взаимодействию с различными внут-

Рисунок 1

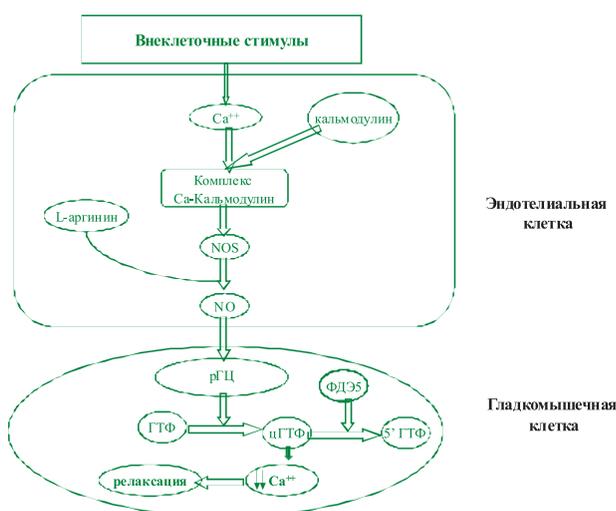


рикеточными субстанциями [49]. Время полужизни NO составляет всего несколько секунд, главным образом из-за высокой аффинности супероксидного аниона к NO (обе молекулы имеют неспарен-

ный электрон, делающий их высоко реактивными). После синтеза в эндотелии NO быстро диффундирует в кровь, где связывается с гемоглобином и в дальнейшем разрушается. При диффузии в противоположную сторону NO проникает в расположенные рядом гладкомышечные клетки сосудов и инициирует релаксацию этих клеток посредством нескольких последующих ферментативных реакций (рис. 2). Основной мишенью NO в гладкомышечных клетках является фермент – растворимая гуанилилциклаза (рГЦ). Связываясь с гем-содержащей частью рГЦ, NO приводит к конформационным изме-

Рисунок 2

NO-цГМФ–ОПОСРЕДОВАННЫЙ МЕХАНИЗМ РАССЛАБЛЕНИЯ ГЛАДКОМЫШЕЧНОЙ КЛЕТКИ



нениям фермента и его активации. Растворимая ГЦ катализирует реакцию дефосфорилирования гуанозин трифосфата до образования циклического гуанозин монофосфата (цГМФ). Следует отметить, что цГМФ является вторичным мессенджером для многих важных внутриклеточных процессов [50]. Далее цГМФ активирует цГМФ-зависимую протеинкиназу G, которая оказывает прямое влияние на фосфорилирование и, соответственно, активность ионных каналов клеточных мембран [51, 52]. Фосфорилирование ионных каналов приводит к оттоку K⁺ из клетки и гиперполяризации клеточной мембраны, а также препятствует входу Ca⁺⁺ внутрь клетки [53]. Снижение внутриклеточной концентрации Ca⁺⁺ сопровождается его отсоединением от кальмодулина и киназы легких цепей миозина (фермент, который фосфорилирует легкие цепи миозина и является Ca⁺⁺- зависимым). Дефосфорилирование легких цепей миозина препятствует их связыванию с актином и тем самым приводит к расслаблению гладкомышечных клеток и вазодилатации. Уровень цГМФ снижается путем гидролиза фосфодиэфирной связи. Этот процесс осуществляется специфическим для цГМФ ферментом – фосфодиэстеразой 5 типа (ФДЭ-5), под воздействием которого цГМФ трансформируется в 5'-ГМФ [50].

Как следует из вышесказанного, цГМФ играет ключевую роль в инициированной NO вазодилатации. Значение цГМФ в вазодилатации подтверждается экспериментальными исследованиями, в которых было показано, что фармакологическая стимуляция непосредственно рГЦ вызывает выраженную и стойкую вазодилатацию, которая не ослабевает под влиянием блокаторов NO-синтетазы [54, 55].

Нарушения синтеза цГМФ выявлены у больных как первичным, так и вторичным СР. Показано, что у женщин с первичным СР при воздействии холода не отмечается повышения уровня цГМФ в венозной крови, в отличие от здоровых женщин, у которых при тех же условиях наблюдается его достоверное повышение [56]. В исследовании *in vitro* инкубация человеческих микрососудистых эндотелиальных клеток с сывороткой больных ССД уменьшала активность NO синтетазы, но не влияла на экспрессию индуцибельного или eNO. В то же время сыворотка больных ССД индуцировала редукцию внутриклеточного синтеза цГМФ [57].

Учитывая роль цГМФ в NO-опосредованной вазодилатации, лекарственные средства, которые препятствуют его разрушению, представляют интерес в лечении многих заболеваний с поражением сосудов. Это стало возможным с созданием в 1986г. силденафила (Viagra, Pfizer) – высокоселективного ингибитора ФДЭ-5. Структурная схожесть силденафила с цГМФ позволяет ему конкурировать за место связывания с ФДЭ-5. В частности, силденафил связывается с каталитическим участком ФДЭ-5 приблизительно в тысячу раз более прочно, чем естественный субстрат – цГМФ [58].

Показано, что силденафил улучшает эндотелий-зависимую поток-опосредованную дилатацию плечевой артерии у больных с сердечной недостаточностью [59, 60], при сахарном диабете 2 типа [61] и ишемической болезни сердца [62].

У больных с сердечной недостаточностью вследствие ишемической или неишемических болезней сердца без заболевания легких однократный прием 50 мг силденафила вызывал достоверное повышение сердечного индекса и снижение легочной сосудистой резистентности как в покое, так и при нагрузке [63]. У больных с заболеваниями коронарных артерий установлено положительное влияние силденафила на кожную микроциркуляцию за счет повышения скорости кровотока в ногтевом ложе [64]. Улучшение микроциркуляторного кровотока под воздействием силденафила, помимо вазодилатации, может быть также следствием подавления активации тромбоцитов [62, 65].

С учетом мультипотентных свойств силденафил представляет интерес как потенциально эффективное средство лечения больных СР.

Результаты применения силденафила в лечении СР

К настоящему времени в печати опубликовано 9 работ, посвященных применению силденафила при первичном и вторичном СР, в том числе 3 описа-

ния случаев и 6 исследований в небольших группах больных.

В 2003г. было опубликовано первое сообщение о положительных результатах применения силденафила в лечении СР [66]. Силденафил был назначен 10 больным первичным или ассоциированным с ССД и системной красной волчанкой СР в относительно небольшой дозе 50 мг однократно перед сном. Положительный эффект наблюдался у всех больных как с первичным, так и вторичным СР. Ответ на лечение во всех случаях авторы характеризовали как значительный вплоть до полного исчезновения проявлений СР. Хотя в сообщении не указаны сроки лечения, у всех больных с дигитальными язвами пальцев кистей и стоп отмечалось их полное заживление, которые, однако, рецидивировали после отмены силденафила. Переносимость препарата была хорошей, ни у кого из больных не наблюдалось побочных эффектов.

В том же году были представлены в виде тезисов результаты применения силденафила у 5 больных ССД, осложненной гангреной фаланг пальцев кистей [67]. Силденафил назначался в три приема в день по 25 мг, а при недостаточном эффекте разовая доза препарата повышалась до 50 мг. Лечение продолжалось до полного восстановления кровотока и прекращения роста участков некроза. По наблюдениям авторов, у всех 5 больных уже через 48-72 часа после начала лечения силденафилом полностью прошли боли в зонах некроза и отмечалось повышение кожной температуры, прекратился рост зоны поражения. Однако трое больных подверглись резекции фаланг пальцев, в том числе по одной фаланге у двух и пяти фаланг у одной больной, из-за исходной тяжести поражения.

В 2004г. было проведено двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование с целью изучения безопасности и эффективности силденафила в лечении первичного СР [68]. Оценивалось влияние силденафила на частоту и выраженность атак Рейно, воздействие на кожную микроциркуляцию (по данным лазерной Допплер-флоуметрии) и качество жизни пациентов. В исследование были включены 20 больных, разделенных на две группы по 10 больных, которые в течение первых 2 недель принимали силденафил по 50 мг два раза в день или плацебо. После одной недели «отмывания» проводилась замена плацебо на силденафил и наоборот, которые больные получали следующие 2 недели. По истечении 2, 3 и 5 недель исследования авторы не выявили достоверных различий в частоте атак вазоспазма, счете состояния Рейно и кожной микроциркуляции с исходными результатами.

В то же время в другом аналогичном по дизайну, двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, были получены противоположные результаты [69]. Авторы изучали эффект силденафила в дозе по 50 мг два раза в день или плацебо после 4-х недель лечения у 20 больных с первичным и вторич-

ным СР, резистентным к предшествовавшей вазодилатационной терапии. У 6 из 16 больных вторичным СР имелись длительно незаживающие дигитальные язвы. Оценивались динамика симптомов при помощи дневника, с включением счета состояния Рейно, скорость капиллярного кровотока. У больных, принимавших силденафил, наблюдалось достоверное, по сравнению с плацебо, снижение средней частоты атак Рейно с 52 до 35 в неделю и кумулятивной продолжительности атак Рейно от 1046 мин до 581 мин, а также счета состояния Рейно. Во всех случаях дигитальных изъязвлений отчетливо наблюдалось уменьшение размеров трофических поражений, у 2 из 6 больных язвы полностью зажили. При повторных измерениях у всех больных отмечалось достоверное повышение скорости кровотока в капиллярах ногтевого ложа в среднем более чем в 4 раза. Интересным является тот факт, что все больные могли четко различать фазы приема плацебо или силденафила, а по завершении исследования 89% больных изъявили желание продолжить лечение силденафилом. Другим немаловажным обстоятельством является то, что всем больным предварительно безуспешно проводилось лечение другими вазодилататорами, такими как нитроглицерин, кальциевые блокаторы, ингибиторы АПФ, простаноиды, бозентан и пентоксифиллин.

Терапевтический эффект силденафила в лечении СР и его осложнений также продемонстрирован в ретроспективном анализе 10 больных ССД, у 8 из которых отмечались дигитальные язвы. Предшествовавшая стандартная терапия СР (кальциевые блокаторы, альфа-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, аспирин, дипиридамол, пентоксифиллин и/или аппликации нитратов) не дала положительных результатов. Улучшение проявлений СР в виде значительного снижения частоты и выраженности атак Рейно отмечалось у 8 из 10 больных через несколько недель лечения силденафилом в дозе 12,5-100 мг в день. У 6 из 8 больных в этот же период наблюдалось полное заживление дигитальных язв, рефрактерных к обычной терапии [70].

N. Kumar и соавт. [71] исследовали влияние однократного приема 50-75 мг силденафила на изменения чувствительности к холоду по шкале ВАШ и ответа кожной температуры на воздействие холода по результатам термографии и теста с охлаждением у 5 больных СР, ассоциированным с ССД. У 3 из 5 больных через 60 мин после приема препарата отмечалось уменьшение чувствительности к воздействию холода и более быстрое повышение кожной температуры пальцев кистей по сравнению с исходными данными. На основании собственных наблюдений авторы рекомендуют для профилактики атак Рейно однократный прием силденафила до предполагаемого воздействия провоцирующих стимулов.

Помимо наблюдений в небольших группах, описаны несколько случаев успешного применения

силденафила у отдельных больных СР. В 2003г. S. Rosenkranz и соавт. [72] описали случай эффективного применения силденафила у больной ССД в возрасте 65 лет, у которой помимо выраженного СР отмечалась дыхательная недостаточность IV функционального класса по классификации ВОЗ из-за фиброза легких и легочной гипертензии. Лечение глюкокортикоидами, азатиоприном, кальциевыми блокаторами, ингаляционным илопростом, берапростом (пероральная форма простагландина I₂) и бозентаном оказалось безуспешным. В связи с этим больной был назначен силденафил по 50 мг 4 раза в день. Катетеризация правых отделов сердца показала, что через неделю лечения силденафил привел к снижению систолического и среднего легочного артериального давления на 23% и 28%, соответственно. В эти же сроки легочная сосудистая резистентность уменьшилась с 13,2 до 9,7 ед Вуда (определяется как отношение разницы среднего легочного артериального давления и давления заклинивания капилляров к сердечному выбросу в л/мин), сердечный выброс увеличился с 2,8 до 3,1 л/мин и сердечный индекс возрос с 1,73 до 1,95 л/мин/м². Одновременно с этим отмечалось уменьшение выраженности и частоты эпизодов акроцианоза, которое сопровождалось улучшением кожной гемоперфузии пальцев кистей при комнатной температуре и повышением резерва периферического кровотока при 40°C по данным лазерной Допплерфлоуметрии. Авторы пришли к заключению, что силденафил обеспечивает новый терапевтический подход в лечении синдрома Рейно.

S.R. Kumana и соавт. [73] описали три случая применения силденафила у больных вторичным СР с выраженной дигитальной ишемией. В первом случае у больной амиопатическим дерматомиозитом, осложненным туберкулезом легких, развились гангрены дистальных фаланг пальцев обеих кистей и стоп, несмотря на ежедневные внутривенные инфузии илопроста в течение двух недель. Уже на следующий день после начала приема силденафила по 50 мг три раза в день отмечалось значительное уменьшение интенсивности болей и повышение кровотока в пораженных пальцах. Так как пациентка получала рифампицин, влияющий на метаболизм силденафила, суточная доза последнего была удвоена. На этом фоне продолжалось симптоматическое улучшение, отмечалась демаркация некротизированных тканей, однако больная скончалась на 26 день после начала лечения силденафилом вследствие прогрессирующего туберкулеза легких. В другом случае представлена больная с перекрестным синдромом (ССД и системная красная волчанка), также осложненным диссеминированным туберкулезом легких. После специфической химиотерапии у пациентки развилась прогрессирующая ишемия и гангрены пальцев кистей и стоп, в связи с чем было начато лечение силденафилом по 50 мг три раза в день. Через день после начала терапии отме-

чалось повышение кожной температуры пораженных конечностей и уменьшение болей. В течение нескольких недель наблюдалась демаркация участков некроза и их аутоампутация. В дальнейшем состояние больной оставалось стабильным. В третьем случае представлена 76-летняя больная дерматомиозитом, ассоциированным со злокачественной опухолью, у которой развились ишемические поражения нижних конечностей. Наблюдаемый эффект от лечения илопростом был нестойким, проявления ишемии возобновлялись сразу после прекращения инфузий, вследствие чего был назначен силденафил. В течение нескольких дней лечения отмечалось значительное уменьшение периферических болей, а на третьей неделе лечения – заживление кожных изъязвлений на конечностях.

S.L. Colglazier и соавт. [74] наблюдали больного ССД с длительностью болезни 18 месяцев, у которого появились множественные дигитальные язвы размером до 1 см. При ангиографии верхних конечностей отмечался обрыв всех пальцевых артерий на уровне средних фаланг и не визуализировалась ладонная дуга на обеих кистях. Несмотря на проводимое в течение 2-х месяцев лечение нифедипином 30 мг/день, аспирином 81 мг/день и пентоксифиллином 1200 мг/день, отмечалось прогрессирование язвенных поражений и СР, усиление болей. В связи с этим к лечению был добавлен силденафил в дозе 50 мг/день, но из-за выраженной системной гипотензии суточная доза препарата была снижена до 25 мг и отменен нифедипин. Через неделю доза силденафила вновь была увеличена до 50 мг/день. На фоне этого лечения через 4 месяца отмечалось полное заживление всех дигитальных изъязвлений, уменьшение частоты атак Рейно, интенсивности боли и улучшение качества жизни пациента.

Клинически значимой характеристикой силденафила является быстрое наступление и достаточно продолжительное сохранение терапевтического эффекта. В наблюдении Y. Kamata и соавт. [75] у больной смешанным заболеванием соединительной ткани с выраженным СР уже через 40 мин после приема 50 мг силденафила отмечалось повышение температура кожи пальцев кистей на 6,4°C. Несмотря на небольшое время полужизни силденафила в крови, показано, что повышение поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии сохраняется и через 24 часа после приема препарата [61]. При СР улучшение кожной микроциркуляции сохранялось около двух недель после прекращения приема силденафила [69].

Заключение

Силденафил является эффективным средством для лечения синдрома Рейно, дигитальных язв и некрозов. Лечение силденафилом приводит к достоверному уменьшению частоты и интенсивности атак Рейно и проявляет положительное терапевтическое действие в случаях неэффективности

других вазодилататоров. Улучшение кожной микроциркуляции при лечении силденафилом связано с повышением скорости кровотока в капиллярах и увеличением резерва периферического кровотока.

Для оценки клинической эффективности и переносимости силденафила при длительном приеме препарата необходимы контролируемые исследования в больших группах больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wigley FM. Raynaud phenomenon. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 347, 1001-8.
2. LeRoy EC, Medsger TA. Raynaud's phenomenon: a proposal for classification. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 1992, 10, 485-8.
3. Hummers LK, Wigley FM. Management of Raynaud's. Phenomenon and digital ischemic lesions in scleroderma. *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 2003, 29, 293-313.
4. Sunderkotter C, Riemekasten G. Pathophysiology and clinical consequences of Raynaud's phenomenon related to systemic sclerosis. *Rheumatology*, 2006, 45, iii33-iii35.
5. Boin F, Wigley FM. Understanding, assessing and treating Raynaud's phenomenon. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2005, 17, 752-60.
6. Thompson AE, Shea B, Welch V. et al. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.*, 2001, 44(8), 1841-7.
7. Smith CD, McKendry RJ. Controlled trial of nifedipine in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Lancet*, 1982, 2, 1299-301.
8. Fisher M, Grotta J. New uses for calcium channel blockers: therapeutic implications. *Drugs*, 1993, 46, 961-75.
9. Wollersheim H, Thien T, van't Laar A. Nifedipine in primary Raynaud's phenomenon and in scleroderma: oral versus sublingual hemodynamic effects. *J. Clin. Pharmacol.*, 1987, 27, 907-13.
10. Schachna L, Wigley FM. Targeting mediators of vascular injury in scleroderma. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2002, 14, 686-93.
11. Herrick AL. Pathogenesis of Raynaud's phenomenon *Rheumatology*, 2005, 44, 587-96.
12. Generini S, Seibold JR, Matucci-Cerinic M. Estrogens and neuropeptides in Raynaud's phenomenon. *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 2005, 31, 177-86.
13. Kahaleh B, Matucci-Cerinic M. Raynaud's phenomenon and scleroderma. Dysregulated neuroendothelial control of vascular tone. *Arthritis Rheum.*, 1995, 38, 1-4.
14. Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory function of the vascular endothelium. *N. Engl. J. Med.*, 1990, 323(1), 27-36.
15. Barton M, Glodny B. Endothelin receptor blockade and nitric oxide bioactivity. *Cardiovasc. Res.*, 2001, 52(1), 161-3.
16. Bassenge E, Busse R. Endothelial modulation of coronary tone. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 1988, 30(5), 349-80.
17. Flavahan NA, Flavahan S, Mitra S, Chotani MA. The vasculopathy of Raynaud's phenomenon and scleroderma. *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 2003, 29(2), 275-91.
18. Hartmann A, Weis M, Olbrich H-G. et al. Endothelium-dependent and endothelium-independent vasomotion in large coronary arteries and in the microcirculation after cardiac transplantation. *Europ. Heart J.*, 1994, 15(11), 1486-93.
19. Miyauchi T, Tomobe Y, Shiba R. et al. Involvement of endothelin in the regulation of human vascular tone: potent vasoconstrictor effect and existence in endothelial cells. *Circulation*, 1990, 81, 1874-80.
20. Freedman RR, Girgis R, Mayes MD. Abnormal responses to endothelial agonists in Raynaud's phenomenon and scleroderma. *J. Rheumatol.*, 2001, 28(1), 119-21.
21. Goto K, Kasuya Y, Maysuki N. et al. Endothelin activates the dihydropyridine-sensitive, voltage-dependent Ca²⁺ channel in vascular smooth muscle. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1989, 86, 3915-18.
22. Anderson ME, Moore TL, Lunt M, Herrick AL. Digital iontophoresis of vasoactive substances as measured by laser Doppler imaging – a non-invasive technique by which to measure microvascular dysfunction in Raynaud's phenomenon. *Rheumatol.*, 2004, 43, 986-91.
23. Anderson ME, Moore TL, Hollis S. et al. Endothelial-dependent vasodilation is impaired in patients with systemic sclerosis, as assessed by low dose iontophoresis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2003, 21, 403
24. Bedarida GV, Kim D, Blaschke TF, Hoffman BB. Venodilation in Raynaud's disease. *Lancet*, 1993, 342, 1451-4.
25. Lekakis J, Mavrikakis M, Papamicheal C. et al. Short-term estrogen administration improves abnormal endothelial function in women with systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon. *Am. Heart J.*, 1998, 136, 905-12.
26. Freedman RF, Girgis R, Mayes MD. Endothelial and adrenergic dysfunction in Raynaud's phenomenon and scleroderma. *J. Rheumatol.*, 1999, 26, 2386-8.
27. Khan F, Belch JFF. Skin blood flow in patients with systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon: effects of oral L-arginine supplementation. *J. Rheumatol.*, 1999, 26, 2389-94.
28. Khan F, Litchfield SJ, McLaren M. et al. Oral L-arginine supplementation and cutaneous vascular responses in patients with primary Raynaud's phenomenon. *Arthritis Rheum.*, 1997, 40, 352-57.
29. La Civita L, Rossi M, Vaghegini G. et al. Microvascular involvement in systemic sclerosis: laser Doppler evaluation of reactivity to acetylcholine and sodium nitro-

- russide by iontophoresis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1998, 57, 52-5.
30. Smith PJW, Ferro CJ, McQueen DS, Webb DJ. Impaired cholinergic dilator response of resistance arteries isolated from patients with Raynaud's disease. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1999, 47, 507-13.
 31. Schlez A, Kittel M, Braun S. et al. Endothelium-dependent regulation of cutaneous microcirculation in patients with systemic scleroderma. *J. Invest. Dermatol.*, 2003, 120, 332-4.
 32. Celermajer DS. Endothelial dysfunction: Does it matter? Is it reversible? *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1999, 30, 325-33.
 33. Anderson ME, Moore TL, Hollis S. et al.. Digital vascular response to topical glyceryl trinitrate, as measured by laser Doppler imaging, in primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Rheumatol.*, 2002, 41, 324-8.
 34. Khan F, Greig IR, Newton DJ. et al. Skin blood flow after transdermal S-nitrosothio-acetylglucose. *Lancet*, 1997, 350, 410-11.
 35. 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, 636-41.
 36. Tucker AT, Pearson RM, Cooke ED, Benjamin N. Effect of nitric-oxide-generating system on microcirculatory blood flow in skin in patients with severe Raynaud's syndrome: a randomized trial. *Lancet*, 1999, 354, 1670-5.
 37. Rajagopalan S, Pfenninger D, Kehler C. et al. Increased asymmetric dimethylarginine and endothelin I levels in secondary Raynaud's phenomenon. Implications for vascular dysfunction and progression of disease. *Arthritis Rheum.*, 2003, 48, 1992-2000.
 38. Biondi R, Coaccioli S, Lattanzi S. et al. Oxidant/antioxidant status in patients with Raynaud's disease. *Clin. Ter.*, 2008, 159(2), 77-81.
 39. Biondi M L, Marasini B, Bassani C, Agostoni A. Increased plasma endothelin levels in patients with Raynaud's phenomenon. *N. Engl. J. Med.* 1991, 324, 1139-40.
 40. Edwards CM, Marshall JM, Pugh M. Cardiovascular responses evoked by mild cool stimuli in primary Raynaud's disease: the role of endothelin. *Clin. Sci.*, 1999, 96, 577-88.
 41. Leppert J, Ringqvist A, Karlberb BE, Ringquist I. Whole-body cooling increases plasma endothelin-1 levels in women with primary Raynaud's phenomenon. *Clin. Physiol.*, 1998, 18, 420-5.
 42. Zamora MR, O'Brien RF, Rutherford RB, Weil JV. Serum endothelin-1 concentrations and cold provocation in primary Raynaud's phenomenon. *Lancet*, 1990, 336, 1144-7.
 43. Vancheeswaran R, Azam A, Black C, Dashwood MR. Localization of endothelin-1 and its binding sites in scleroderma skin. *J. Rheumatol.*, 1994, 21, 1268-76.
 44. Korn JH, Mayes M, Matucci-Cerinic M. et al. Digital ulcers in systemic sclerosis - prevention by treatment with bosentan, and oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum.*, 2004, 50, 3985-93.
 45. Lusher T.F., Barton M. Biology of the endothelium. *Clin. Cardiol.*, 1997, 10 (suppl 11), II-3-II-10.
 46. Lusher TF. Angiotensin, ACE-inhibitors and endothelial control of vasomotor tone. *Bas. Res. Cardiol.*, 1993, 88(SI), 15-24
 47. Esther CR Jr, Marino EM, Howard TE. et al. The critical role of tissue angiotensin-converting enzyme as revealed by gene targeting in mice. *J. Clin. Invest.*, 1997, 99, 2375-85.
 48. Knowles RG, Moncada S. Nitric oxide synthases in mammals. *Biochem. J.*, 1994, 298, 249-58.
 49. Nathan C, Xie QW. Regulation of the biosynthesis of nitric oxide. *J. Biol. Chem.*, 1994, 269, 13725-8.
 50. Friebe A, Koesling D. Regulation of nitric oxide-sensitive guanylyl cyclase. *Circ. Res.*, 2003, 93, 96-105.
 51. Archer SL, Huang JM, Hampl V. et al. Nitric oxide and cGMP cause vasorelaxation by activation of a charybdotoxin-sensitive K channel by cGMP-dependent protein kinase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, 91, 7583-7.
 52. Robertson BE, Schubert R, Hescheler J, Nelson M. cGMP-dependent protein kinase activates Ca-activated K channels in cerebral artery smooth muscle cells. *Am. J. Physiol.*, 1993, 265, C299-C303.
 53. Lincoln TM, Komalavilas P, Cornwell TL. Pleiotropic regulation of vascular smooth muscle tone by cyclic GMP-dependent protein kinase. *Hypertension*, 1994, 23, 1141-7.
 54. Deruelle P, Grover T R, Storme L, Abman S H. Effects of BAY 41-2272, a soluble guanylate cyclase activator, on pulmonary vascular reactivity in the ovine fetus. *Am. J. Physiol.*, 2005, 288, 727-33.
 55. Evgenov OV, Ichinose F, Evgenov NV. et al. Soluble guanylate cyclase activator reverses acute pulmonary hypertension and augments the pulmonary vasodilator response to inhaled nitric oxide in awake lambs. *Circulation*, 2004, 110, 2253-9.
 56. Leppert J, Ringqvist A, Ahlner J. et al. Seasonal variations in cyclic GMP response on whole-body cooling in women with primary Raynaud's phenomenon. *Clin. Sci. (Lond)*, 1997, 93(2), 175-9.
 57. Dooley A, Gao B, Bradley N. et al. Abnormal nitric oxide metabolism in systemic sclerosis: increased levels of nitrated proteins and asymmetric dimethylarginine. *Rheumatology*, 2006, 45, 676-84.
 58. Corbin JD, Blount MA, Weeks JL. et al. (3H)sildenafil binding to phosphodiesterase-5 is specific, kinetically heterogeneous, and stimulated by cGMP. *Mol. Pharmacol.*, 2003, 63, 1364-72.
 59. Guazzi M, Tumminello G, DiMarco F. et al. Influences of Sildenafil on lung function and hemodynamics in patients with chronic heart failure. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2004, 76, 371-8.
 60. Katz SD, Balidemaj K, Homma S. et al. Acute type 5 phosphodiesterase inhibition with sildenafil enhances flowmediated vasodilation in patients with chronic

- heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2000, 36, 845–51.
61. Desouza C, Parulkar A, Lumpkin D. et al. Acute and prolonged effects of sildenafil on brachial artery flow-mediated dilatation in type 2 diabetes. *Diabet. Care*, 2002, 25, 1336–9.
 62. Halcox JP, Nour KR, Zalos G. et al. The effect of sildenafil on human vascular function, platelet activation, and myocardial ischemia. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002, 40, 1232–40.
 63. Lewis GD, Lachmann J, Camuso J. et al. Sildenafil improves exercise hemodynamics and oxygen uptake in patients with systolic heart failure. *Circulation*, 2007, 115, 59–66.
 64. Park JW, Mrowietz C, Chung N, Jung F. Sildenafil improves cutaneous microcirculation in patients with coronary artery disease: a monocentric prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized crossover study. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 2004, 31, 173–83.
 65. Berkels R, Klotz T, Sticht G. et al. Modulation of human platelet aggregation by the phosphodiesterase type 5 inhibitor sildenafil. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2001, 37, 413–21.
 66. Lichtenstein JR. Use of sildenafil citrate in Raynaud's phenomenon: comment on the article by Thompson et al. *Arthritis Rheum.*, 2003, 49(2), 282–3.
 67. Schoeffel DA, Kiekenbeck A, Dinges H. Sildenafil in the treatment of scleroderma. *Ann. Rheum. Dis.*, 2003, 62(Suppl 1), AB0325.
 68. Zamir B, Koman AL, Smith BP. et al. Double-blind, placebo-controlled trial of sildenafil for the management of primary Raynaud's phenomenon. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004, 63(suppl 1), 484–5.
 69. Fries R., Shariat K., von Wilmowsky H., Bohm M. Sildenafil in the Treatment of Raynaud's Phenomenon Resistant to Vasodilatory Therapy. *Circulation*, 2005, 112, 2980–5.
 70. Gore J, Silver R Oral sildenafil for the treatment of Raynaud's phenomenon and digital ulcers secondary to systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005, 64(9), 1387.
 71. Kumar N, Griffiths B, Allen J. Thermographic and Symptomatic Effect of a Single Dose of Sildenafil Citrate on Raynaud's Phenomenon in Patients with Systemic Sclerosis: A Potential Treatment. *J. Rheumatol.*, 2006, 33(9), 1918–19.
 72. Rosenkranz S, Diet F, Karasch T. Sildenafil improved pulmonary hypertension and peripheral blood flow in a patient with scleroderma-associated lung fibrosis and the raynaud phenomenon. *Ann. Intern. Med.*, 2003, 139(10), 871–3.
 73. Kumana CR, Cheung GTY, Lau CS. Severe digital ischaemia treated with phosphodiesterase inhibitors. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004, 63, 1522–24.
 74. Colglazier CL, Sutej PG, O'Rourke KS. Severe refractory fingertip ulcerations in a patient with scleroderma: successful treatment with sildenafil. *J. Rheumatol.*, 2005, 32(12), 2440–42.
 75. Kamata Y, Nara H, Sato H. et al. Effect of steroid pulse therapy on mixed connective tissue disease with pulmonary arterial hypertension. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005, 64, 1236–7

Поступила 27.01.09