

Терапия дигитальных язв у больных системной склеродермией

Старовойтова М.Н., Десинова О.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Майя Николаевна Старовойтова; mayyastar@mail.ru

Contact: Mayya Starovoitova; mayyastar@mail.ru

Поступила 27.06.18

В настоящее время существует несколько фармакологических направлений в лечении и профилактике синдрома Рейно и дигитальных язв, включающих различные вазоактивные группы препаратов (блокаторы кальциевых каналов, внутривенные простагоиды, антагонисты эндотелиновых рецепторов, ингибиторы фосфодиэстеразы 5, антиагреганты и статины). Подход к терапии дигитальных язв, связанных с системной склеродермией, многофакторный: предотвращение факторов риска, локальное и системное лечение лекарственными препаратами, хирургическое лечение в случае необходимости.

Ключевые слова: системная склеродермия; синдром Рейно; дигитальные язвы.

Для ссылки: Старовойтова МН, Десинова ОВ. Терапия дигитальных язв у больных системной склеродермией. Научно-практическая ревматология. 2018;56(6):777-781.

ТHERAPY FOR DIGITAL ULCERS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS Starovoitova M.N., Desinova O.V.

As of now, there are several pharmacological directions in the treatment and prevention of Raynaud's syndrome and digital ulcers, including various vasoactive drugs (calcium channel blockers, intravenous prostanoids, endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase 5 inhibitors, antiplatelets, and statins). The approach to treating systemic sclerosis-related digital ulcers is multifactorial: prevention of risk factors, local and systemic drug treatment, and surgical treatment if necessary.

Keywords: systemic sclerosis, Raynaud's phenomenon, digital ulcers.

For reference: Starovoitova MN, Desinova OV. Therapy for digital ulcers in patients with systemic scleroderma. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(6):777-781 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2018-777-781

Системная склеродермия (ССД) — системное ревматическое заболевание, при котором на фоне аутоиммунных расстройств развиваются прогрессирующий фиброз кожи и внутренних органов, а также генерализованная васкулопатия, приводящая к формированию дигитальных язв [1].

Феномен Рейно (ФР) — одно из основных проявлений ССД, встречается у подавляющего большинства пациентов с ССД ($\geq 95\%$), характеризуется приступами патологического вазоспазма, в результате которого происходит ухудшение оксигенации дистальных отделов конечностей, клинически проявляется побелением, цианозом и реактивной гиперемией пальцев рук, реже ног в ответ на холод, стресс и другие стимулы [2]. При ФР вследствие ишемии тканей могут развиваться сосудисто-трофические нарушения в виде дигитальных рубчиков, язвочек, некрозов и даже гангрены (рис. 1–4).

ФР у пациентов с ССД может быть выраженным и прогрессировать вплоть до развития необратимого повреждения тканей. Основные его тяжелые ишемические проявления — дигитальные язвы (ДЯ) и критическая ишемия пальцев с развитием некрозов, которые могут отмечаться у пациента одновременно.

ДЯ выявляются у 50% пациентов с ССД, причем у 25–39% из них они носят рецидивирующий характер [3]. ДЯ локализируются, как правило, на подушечках пальцев кистей у больных лимитированной формой ССД

и преимущественно над разгибательными поверхностями суставов кистей у пациентов с диффузной формой ССД, у которых на фоне выраженной индурации конечностей чаще отмечаются контрактуры и повышается риск микротравматизации кожи [4].

Из-за плохого дигитального кровоснабжения ДЯ трудно поддаются заживлению и подвержены инфицированию вплоть до повреждения подлежащей кости, которое может быть выявлено при магнитно-резонансной томографии раньше, чем при плановой рентгенографии. Трофические дефекты, возникшие в местах локализации кальциноза, наиболее тяжело поддаются лечению. Как правило, ДЯ сопровождаются болью, функциональной недостаточностью кистей [5]. Хронические язвы могут инфицироваться, приводя к развитию гангрены, иногда остеомиелита и самоампутации мягких тканей и кости (фаланги). Пациент испытывает ограничения в самообслуживании, прежде всего связанные с приемом пищи и одеванием, существенно ухудшается его качество жизни; функция кисти постепенно утрачивается, что в итоге приводит к потере трудоспособности [6].

По мнению ряда авторов, ДЯ могут быть особым признаком раннего вовлечения в патологический процесс внутренних органов и предиктором тяжелого течения ССД у пациентов [7, 8].

Этиология ДЯ многофакторна. Они ассоциированы прежде всего с васкулопатией



Рис. 1. РФ у пациента с ССД



Рис. 2. Дигитальные рубчики у пациента с ССД



Рис. 3. ДЯ у пациента с ССД



Рис. 4. Некроз дистальной фаланги у пациентки с ССД

пальцев кистей и стоп, связанной с гипертрофией интимы сосудов и их облитерацией. Нарушения в системе эндотелина, в частности его гиперпродукция, также способствуют прогрессированию васкулопатии. Механические повреждения, особенно повторные микротравмы, а также чрезмерная сухость и плотность кожи, кальциноз оказывают повреждающее действие на эпителий и участвуют в развитии ДЯ [9].

ДЯ являются одним из серьезных осложнений ССД и до настоящего времени представляют сложную проблему. Терапия ишемических нарушений при ССД направлена на уменьшение проявлений РФ, купирование боли, восстановление функции кисти, улучшение процессов микроциркуляции, предупреждение вторичной инфекции, профилактику появления новых язв, а также снижение потребности в госпитализации и ампутации поврежденных тканей. Основная цель терапии – уменьшение тяжести состояния, улучшение качества жизни пациента [7].

На сегодняшний день существует несколько фармакологических направлений в терапии и профилактике РФ и ДЯ, предусматривающих использование блокаторов кальциевых каналов, внутривенных простаноидов, антагонистов эндотелиновых рецепторов, антитромбоцитарных и антикоагулянтных препаратов, ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ5), статинов [10–12].

Большинство из этих методов применяются эмпирически и не основаны на результатах рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). Однако число клинических исследований, посвященных лечению ДЯ, увеличивается, и в обновленных рекомендациях Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2016 г. представлены препараты и группы препаратов для лечения РФ и ДЯ, эффективность которых проанализирована с учетом новых данных литературы, а уровень доказательности для некоторых из них повысился (см. таблицу).

В настоящее время EULAR рекомендует назначать блокаторы кальциевых каналов в качестве препаратов первой линии в лечении РФ [13]. Нифедипин оказывает прямое воздействие на гладкую мускулатуру сосудов и ингибирует тромбоцитарную активацию. Эффект препарата выражается в урежении частоты атак РФ и их продолжительности, а его длительное использование приводит к обратному развитию сосудисто-трофических нарушений [14]. Об эффективности препаратов данной группы в лечении ДЯ сообщалось только в одном небольшом клиническом исследовании [15].

Самыми мощными вазодилаторами из доступных к настоящему времени считаются простагландины [16]. Простаглицлин (простагландин I₂ – ПГИ₂) не только вызывает выраженную вазодилатацию, но также имеет антипролиферативным эффектом и ингибирует агрегацию тромбоцитов. Широко продемонстрирована эффективность илопрост (аналог ПГИ₂) и альпростадил (стабильная форма ПГЕ₁) при РФ.

Более чем у половины больных, получавших илопрост, было отмечено уменьшение времени заживления и числа новых ДЯ [17].

Пациентам с тяжелыми ДЯ и гангреней илопрост назначался парентерально в дозе 2 нг/кг в минуту, вводился на протяжении 6 ч в день в течение 5 дней.

Трепростинил, аналог простаглицлина для подкожного введения, также стимулировал заживление имеющихся и предотвращал возникновение новых ДЯ [18].

Внутривенный илопрост (0,5–2 нг/кг в минуту в течение 3–5 последовательных дней) достоверно уменьшал число ДЯ по сравнению с плацебо в одном небольшом РКИ и улучшал заживление в другом РКИ, включающем 73 пациента с активными ДЯ. В опубликованном в 2013 г. метаанализе, основанном на результатах четырех РКИ (в двух из них назначался илопрост внутривенно; в одном – илопрост 100 или 200 мг/сут или плацебо перорально в течение 6 нед; еще в одном – трепростинил до 16 мг 2 раза в день перорально в течение 20 нед), было продемонстрировано ускорение заживления ДЯ под влиянием простаноидов. Наиболее эффективным оказался внутривенный илопрост. Результаты данного метаанализа не показали эффективность использования простаноидов для профилактики возникновения новых ДЯ при ССД. Однако при анализе небольшого мультицентрового плацебоконтролируемого исследования авторами сделан вывод о том, что внутривенный илопрост может оказывать профилактическое действие, предотвращая формирование новых ДЯ у пациентов с ССД [19]. Еще одно РКИ с эпопростенолом, применяемым непрерывно для терапии

тяжелой легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с ССД, показало тенденцию к сокращению числа новых ДЯ до 50%.

В связи с тем что пероральные простаноиды показали более низкую эффективность при лечении ФР при ССД, по сравнению с внутривенными аналогами, экспертами EULAR было рекомендовано использовать илопрост внутривенно для лечения ДЯ у пациентов с ССД. Однако требуются дальнейшие исследования для подтверждения целесообразности назначения внутривенных форм простаноидов для профилактики развития ДЯ. Из-за риска неблагоприятных реакций (НР), а также пути введения препарата, обычно требующего госпитализации, внутривенный илопрост следует назначать пациентам, не отвечающим на пероральную терапию. В отдельных случаях, при тяжелых дигитальных повреждениях, может использоваться комбинированная терапия пероральными сосудорасширяющими средствами и внутривенными формами илопроста с тщательным мониторингом риска НР.

Альпростадил назначается для лечения тяжелого ФР внутривенно капельно курсами по 10–15 введений в дозе 20–60 мкг на инфузию [12, 20].

К настоящему времени только бозентан, двойной антагонист эндотелиновых рецепторов, разрешен для применения в Европе как препарат для лечения ДЯ, его использование обосновано двумя РКИ (RAPIDS-1 и RAPIDS-2) [21].

Известно, что у пациентов с ССД, особенно с ДЯ, отмечается гиперпродукция эндотелина. Высокий уровень эндотелина считается маркером тяжести сосудистого поражения. Влияя на гладкомышечные клетки и фибробласты, эндотелин вызывает мощный вазоспазм за счет сокращения и пролиферации клеток, а также чрезмерного фиброобразования.

В упомянутых клинических исследованиях оценивался эффект бозентана, двойного антагониста рецепторов эндотелина, на ДЯ при ССД. Воздействуя на рецепторы эндотелина, он способствует вазодилатации и обратному ремоделированию сосудов.

В этих мультицентровых РКИ было продемонстрировано предупреждение развития новых и уменьшение числа имеющихся ДЯ у пациентов с ССД, получающих бозентан. Эффективность терапии была более выражена у больных со множественными ДЯ. Кроме того, на фоне лечения отмечалось существенное улучшение функциональной способности кисти. К сожалению, прогресса в отношении заживления длительно существующих ДЯ достигнуто не было.

Результаты двух слепых РКИ (DUAL-1 и DUAL-2) не выявили значимых различий между матицентаном, селективным ингибитором рецепторов эндотелина 1, и плацебо при изучении возможности предотвращения появления новых ДЯ [21, 22].

Как было упомянуто ранее, бозентан может вызывать обратный ре-

модулирующий эффект со стороны патологических изменений артерий при ССД. Имеются сообщения об успешном применении препарата для уменьшения сосудистых нарушений у пациентов с диффузной ССД, множественными ДЯ и гангреной. Сообщалось также об улучшении состояния ДЯ, связанных с кальцинозом, у отдельных пациентов, получавших бозентан по поводу легочной гипертензии.

Несмотря на вазодилатирующие свойства антагонистов рецепторов эндотелина, к настоящему времени не существует доказательной базы, позволяющей убедительно обосновать применение бозентана для лечения ФР у пациентов с ССД без ДЯ и выраженных трофических нарушений.

Также следует отметить две основные клинические проблемы, связанные с использованием ингибиторов рецепторов эндотелина, в частности, бозентана. Это потенциальное развитие печеночной недостаточности и тератогенность. Использование гормональных контрацептивов не может считаться надежным при совместном применении с препаратами данной группы из-за их взаимодействия с системой цитохрома P450.

Таким образом, учитывая основные свойства препарата, а также возможные НР, экспертами EULAR рекомендовано назначение бозентана пациентам со множественными ДЯ даже на фоне терапии другими вазодилататорами (блокаторы кальциевых каналов, простаноиды, ФДЭ5 и др.) [10].

ФДЭ5, такие как силденафил, тадалафил и варденафил, существенно уменьшают частоту, длительность и тяжесть атак у пациентов с ФР [22].

Силденафил и тадалафил могут также способствовать заживлению ДЯ. Метаанализ трех РКИ, в которых использовались селективные ингибиторы ФДЭ5 (силденафил 100 мг/сут с увеличением дозы до 200 мг/сут или тадалафил 20 мг через день) показал улучшение заживления ДЯ у 38 из 39 пациентов с ССД. Однако все исследования были недостаточно мощными, чтобы продемонстрировать значительное преимущество ингибиторов ФДЭ5 по сравнению с плацебо в лечении ДЯ.

К настоящему времени имеется небольшое число публикаций, посвященных применению силденафила

Обновленные рекомендации EULAR по лечению больных ССД с ФР и ДЯ [10]

Проявление	Рекомендации	Уровень доказательности	Сила рекомендации
ФР	Первая линия	1A	A
	Антагонисты кальция дигидропиридинового типа (нифедипин) перорально. Ингибиторы ФДЭ5 (силденафил)		
	Вторая линия	1A	A
ДЯ	Внутривенный илопрост для лечения тяжелого ФР. Рекомендуются при неэффективности таблетированных форм	3	C
	Возможно применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (флуоксетин)		
	Внутривенный илопрост Ингибиторы ФДЭ5 (силденафил) Ингибиторы эндотелина 1 – бозентан (при множественных ДЯ, при неэффективности других вазодилататоров)	1B 1A 1B	A A A

у больных ССД с дигитальными трофическими нарушениями, результаты которых показывают уменьшение времени заживления ДЯ, а также дозозависимый эффект, при котором максимальная толерантная доза силденафила улучшает заживление, а наиболее выраженные благоприятные результаты достигаются в первые месяцы лечения [23].

Ингибиторы ФДЭ5 рекомендованы для пациентов с тяжелым ФР, не отвечающим на обычно используемые вазодилататоры [9].

Антитромбоцитарная и антикоагулянтная терапия может рассматриваться в острую клиническую фазу и при подозрении на тромботические осложнения [24]. При ССД возможно формирование микротромбов, способных вызывать сосудистую окклюзию. Поэтому низкие дозы аспирина внутрь могут назначаться всем пациентам с ДЯ и гангреной или для профилактики тромбоэмболии. Однако из-за того, что многие пациенты с ССД имеют поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта, использование антитромбоцитарных агентов является предпочтительным.

Статины также продемонстрировали способность уменьшать общее количество ДЯ и снижать интенсивность проявлений ФР, достоверно улучшая функции сосудов посредством снижения в сыворотке больных уровня ангиогенных факторов и маркеров сосудистой недостаточности [25]. Благодаря хорошей переносимости и низкой стоимости аторвастатин может успешно применяться при васкулопатии у пациентов с ранней ССД или с атеросклеротическим поражением крупных сосудов (например, лучевой и локтевой артерий). Однако требуются дальнейшие исследования этой группы препаратов для получения более значительного опыта их использования.

Трансдермальные нитраты или нитроглицерин-крем – донаторы оксида азота (NO), индуцирующего локальную дилатацию и, таким образом, уменьшающего тяжесть и частоту вазоспастических эпизодов у пациентов с первичным и вторичным ФР. Гель применялся до или в течение 5 мин от начала приступа ФР, в результате чего уменьшался счет ФР [26]. Нет доказательств того, что местные нитраты способствуют заживлению ДЯ, но они могут играть важную роль в местной комбинированной терапии, особенно при острой ишемической гангрене.

На всех этапах ДЯ необходимо проводить противовоспалительную и антибактериальную терапию, очищение раневой поверхности (удаление некротизированной ткани, струпа), обеспечение адекватной влажности для стимуляции грануляций

Антибиотики применяют для лечения инфицированных ДЯ. В лечении больных с тяжелыми формами ФР с ДЯ нередко используются нестероидные противовоспалительные препараты и опиоидные анальгетики, которые увеличивают количество НР, главным образом, со стороны почек, сердца, кишечника, а иногда приводят к развитию лекарственной зависимости. Поэтому их следует назначать с осторожностью, с тем чтобы по возможности минимизировать негативные последствия такого лечения.

Для локальной терапии можно рекомендовать гидрогели, гидроколлоиды, парафиновые примочки, антисептические пластыри, пластыри с серебряным покрытием, ко-

торые могут назначаться как с лечебной, так и с профилактической целью [27].

Витамин Е также может использоваться в комплексной терапии ДЯ благодаря своим антиоксидантным, антиагрегантным свойствам и мягкому вазодилатирующему эффекту, которые, с одной стороны, уменьшают ишемические повреждения, с другой – стимулируют рост и стабилизацию грануляций, т. е. реэпителизацию. Местное применение геля с витамином Е достоверно способствует уменьшению боли [28].

Хирургическое лечение используется при необходимости. Проводится локальная хирургическая обработка, а также мероприятия, направленные на восстановление кровотока в поврежденных артериях и улучшение микроциркуляции, такие как артериальное шунтирование, реконструкция дигитальных артерий, а также периферическая и дигитальная симпатэктомия. В последние годы наблюдается растущий интерес к пальмарной симпатэктомии [29], которая иногда сочетается с декомпрессией артериол лучевой и локтевой артерии проксимальнее запястья. Возможны также реконструкция и пластика сосудов [30], которые используются относительно редко и выполняются в специализированных центрах. При возникновении язвы в области кальциноза для ускорения заживления возможно хирургическое удаление кальцинозов.

Следует отметить, что, несмотря на активное привлечение хирургов для терапии ДЯ, РКИ какого-либо хирургического лечения при ФР и ДЯ не проводилось.

Инъекции ботулинического токсина все чаще используются для лечения тяжелого ФР с ДЯ и критической ишемией [31–33]. Однако и в этом случае требуются РКИ.

Критическая ишемия при ССД развивается при прогрессировании ангиопатии. Однако в случае ее появления необходимо выяснять, нет ли у пациента сопутствующей патологии и осложнений, заболеваний крупных сосудов, васкулита или коагулопатии, определяющих лечебную тактику у данной категории больных [33]. Развитие критической ишемии требует обязательной медицинской помощи и адекватных терапевтических подходов, среди которых основными являются оптимальная аналгезия, применение внутривенных простаноидов для улучшения микроциркуляции и перфузии, назначение антибиотиков при вероятности инфицирования, хирургическое вмешательство по показаниям.

Таким образом, комплексный и дифференцированный подход к лечению, предусматривающий минимизацию и исключение любых факторов риска, проведение терапии любой сопутствующей патологии сосудов, а также использование достижений современной фармакотерапии и новых возможностей, основанных на клинических исследованиях, позволяет снижать вероятность возникновения и улучшать заживление ДЯ – одного из серьезных осложнений ССД.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

- Bolster MB, Silver RS. Clinical features of systemic sclerosis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. 5th ed. Philadelphia: Mosby, Elsevier; 2011. P. 1373-86.
- Гусева НГ. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. Москва: Медицина; 1993 [Guseva NG. *Sistemnaya sklerodermiya i psevdosklerodermicheskie sindromy* [Systemic scleroderma and pseudoscleroderma syndromes]. Moscow: Meditsina; 1993 (In Russ.)].
- Steen V, Deenton CP, Pope JE. Digital ulcer: over vascular disease in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48 Suppl 3:iii, 19-24.
- Hachulla E, Clerson P, Launay D, et al. Natural history of ischemic digital ulcers in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2007;34:2423-30.
- Mouthon L, Carpentier P, Lok C, et al. Ischemic digital ulcers affect hand disability and pain in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2014;41(7):1317-23. doi: 10.3899/jrheum.130900
- Ingraham KM, Steen VD. Morbidity of digital tip ulcerations in scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2006;54 Suppl 9:578.
- Veale DJ, Collidge TA, Belch JFF. Increased prevalence of symptomatic macrovascular disease in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 1995;54:853-5. doi: 10.1136/ard.54.10.853
- Ho M, Veale D, Eastmond C, et al. Macrovascular disease and systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:39-43. doi: 10.1136/ard.59.1.39
- Herrick AL. Management of Raynaud's phenomenon and digital ischemia. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15:303. doi: 10.1007/s11926-012-0303-1
- Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al. EUSTAR Coauthors. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017;0:1-12. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209909
- Ананьева ЛП. Лечение системной склеродермии с учетом национальных рекомендаций и рекомендаций Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (EULAR). *Фарматека*. 2014;10(283):79-86 [Anan'eva LP. Treatment of systemic scleroderma based on national recommendations and recommendations of the European League against Rheumatism (EULAR). *Farmateka*. 2014;10(283):79-86 (In Russ.)].
- Matucci-Cerenic M, Denton CP, Furst DE, et al. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:32-8. doi: 10.1136/ard.2010.130658
- Allanore Y, Borderie D, Lemorechol H, et al. Acute and sustained effect of dihydropyridine-type calcium channel antagonists on oxidative stress in systemic sclerosis. *Am J Med*. 2004;116:595-600. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.11.022
- Thompson AE, Pope JE. Calcium-channel blockers for primary Raynaud's phenomenon: a meta-analysis. *Rheumatology*. 2005;44:145-50. doi: 10.1093/rheumatology/keh390
- Rademaker M, Cooke ED, Almond NE, et al. Comparison of intravenous infusions of iloprost and oral nifedipine in treatment of Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis: a double blind randomized study. *Brit Med J*. 1989;298:561-4. doi: 10.1136/bmj.298.6673.561
- Wigley FM, Korn JH, Csuka ME, et al. Oral iloprost treatment in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a multi-center, placebo-controlled, double-blind study. *Arthritis Rheum*. 1998;41:670-7. doi: 10.1002/1529-0131(199804)41:4<670::AID-ART14>3.0.CO;2-I
- Chung L, Fiorentino D. Digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2006;5:125-8. doi: 10.1016/j.autrev.2005.08.004
- Chung L, Fiorentino D. A pilot trial of treprostinil for the treatment and prevention of digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:880-2. doi: 10.1016/j.jaad.2006.02.004
- Wigley FM, Wise RA, Seibold JR, et al. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Ann Intern Med*. 1994;120:199-206. doi: 10.7326/0003-4819-120-3-19940210-00004
- Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology.]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.)].
- Korn JH, Mayes M, Matucci-Cerenic M. for the RAPIDS-1 study group. Digital ulcers in systemic sclerosis. Prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3985-93. doi: 10.1002/art.20676
- Caglayan E, Axmann S, Hellmich M, et al. Vardenafil for the treatment of Raynaud's phenomenon; a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Arch Intern Med*. 2012;172:1182-4. doi: 10.1001/archinternmed.2012.2271
- Tingey T, Shu J, Smuczek J, et al. A meta-analysis of healing and prevention of digital ulcers (DU) in systemic sclerosis (SSc). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 April 1. doi: 10.1002/acr.22018
- Denton CP, Howell K, Stratton RJ, et al. Long-term low molecular weight heparin therapy for severe Raynaud's phenomenon: a pilot study. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18:499-502.
- Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmi M. Statins: potentially useful in therapy of systemic sclerosis-related Raynaud's phenomenon and digital ulcers. *J Rheumatol*. 2008;35:1801-8.
- Chung L, Shapiro L, Fiorentino D, et al. MQX-503, a novel formulation of nitroglycerin, improves the severity of Raynaud's phenomenon. *Arthritis Rheum*. 2009;60:870-7. doi: 10.1002/art.24351
- Amanzi L, Braschi F, Fiori G. Digital ulcers in scleroderma: staging, characteristics and sub-setting through observation of 1614 digital lesions. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:1374-82. doi: 10.1093/rheumatology/keq097
- Fiori G, Galluccio F, Braschi F, et al. Vitamin E gel reduces time of healing of digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *Clin Exper Rheumatol*. 2009;27 Suppl:51-4.
- Bogoch ER, Gross DK. Surgery of the hand in patients with systemic sclerosis: outcomes and considerations. *J Rheumatol*. 2005;32:642-8.
- Herrick A, Muir L. Raynaud's phenomenon (secondary). Clinical evidence. London: BMJ Publishing Group Ltd; 2015.
- Fregene A, Ditmars D, Saddiqi A. Botulinum toxin type A: a treatment option for digital ischemia in patients with Raynaud's phenomenon. *J Hand Surg*. 2009;34:446-52. doi: 10.1016/j.jhbs.2008.11.026
- Iorio ML, Masden DL, Higgins JP. Botulinum toxin A treatment Raynaud's phenomenon: a review. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;41:599-603. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.07.006
- Rajendram R, Hayward A. Ultrasound-guided digital sympathectomy using botulinum toxin. *Anaesthesia*. 2013;68(10):1077. doi: 10.1111/anae.12416