

# Použití bosentanu v léčbě vaskulárních komplikací systémové sklerodermie

David Suchý<sup>1</sup>, Pavel Jeremiáš<sup>1</sup>, Milan Hromádka<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Oddělení klinické farmakologie FN v Plzni

<sup>2</sup>Kardiologické oddělení FN v Plzni

Systémová sklerodermie (SSc) je autoimunitní onemocnění nejasné etiologie charakterizované vaskulopatií a fibrózou. Jedním z projevů vaskulopatie spojené se SSc je Raynaudův fenomén (RF) nebo digitální ulcerace (DU). Digitální ulcerace jsou častou komplikací spojenou se signifikantní morbiditou. Tato práce stručně sumarizuje současný přístup v léčbě DU a navíc prezentuje kazuistiku mladé pacientky se sekundárním RF a DU, léčené bosentanem.

**Klíčová slova:** systémová skleróza, Raynaudův fenomén, digitální ulcerace, léčba, bosentan.

## Bosentan in treating vascular complications of systemic sclerosis

Systemic sclerosis (SSc) is an autoimmune disease of unknown etiology characterized by vasculopathy and fibrosis. Digital ischemia presented as Raynaud's phenomenon (RP) or digital ulcers (DUs) is the hallmark of SSc-related vasculopathy. DUs are a frequent complication and are associated with significant morbidity. This paper briefly summarizes the current approach to the treatment of DUs and, in addition, presents a case report of a young female patient suffering from secondary RP with DUs, treated with bosentan.

**Key words:** systemic sclerosis, Raynaud's phenomenon, digital ulcers, treatment, bosentan.

Klin Farmakol Farm 2012; 26(4): 190–193

## Úvod

Systémová sklerodermie (SSc) je autoimunitní onemocnění charakterizované postižením mikrovaskulatury, fibrózou kůže a viscerálních orgánů a poruchami humorální a celulární imunity (1).

Periferní vaskulární postižení se manifestuje u většiny pacientů s progresivní systémovou sklerózou (SSc). Až u 95 % pacientů dochází k rozvoji Raynaudova fenoménu (RF) (1, 2). RF je záchvatovitě onemocnění vznikající na podkladě spazmu periferních arteriol. Klinickým projevem je náhlá změna barvy prstů rukou či nohou, otok a parestézie. Diagnóza RF je určována na základě klinických projevů, které zahrnují:

- vyvolání barevných změn chladem nebo stresem,
- vazospazmy pozorované periodicky nejméně 2 roky,
- vazospazmy na obou končetinách,
- vyloučení jiné příčiny periodického nebo perzistujícího vazospazmu (2).

Jmenované projevy jsou zpravidla vyvolány pod vlivem chladu, stresu či kouření a postihují zejména ruce a nohy, ale i jazyk, nos a oblast pately (2). Obecně se RF rozděluje na primární (idiopatický) a sekundární, provázející systémová onemocnění pojiva, neurologická a interní onemocnění. RF v kontextu SSc, tj. sekundární RF, se v řadě charakteristik liší oproti idiopatickému RF. Tato forma RF vykazuje některé typické znaky:

- věk výskytu okolo 30 let,
- výraznou ischemickou bolest,
- zvýšené titry antinukleárních – ANA protilátek,
- abnormální kapilaroskopické nálezy,
- rozvoj digitálních ulcerací (2).

U pacientů se SSc dochází v důsledku chronické digitální ischemie k rozvoji jizvení v oblasti bříšek prstů, zmenšení jejich objemu nebo v těžších případech rozvoji DU, gangrénu, nekrózy a resorpce terminálních článků prstů (akroosteolýza) (1, 2, 3, 4). K vývoji DU dochází:

- až u poloviny pacientů se SSc (4),
- v 75 % do 5 let od prvních symptomů SSc (4),
- mírně vyšší výskyt DU byl popsán u pacientů s difúzní formou SSc (42,7 %) oproti 33 % u limitované formy (4).

Ulcerace se mohou objevit na prstech rukou a nohou a manifestují se na špičkách prstů, v místech výraznějšího napětí kůže, nad extenzorovými plochami kloubů a v místech kalcinózy (5).

U 15–25 % pacientů se SSc byla prokázána přítomnost aktivní DU a u 35–50 % pozitivní anamnéza DU (5). Analýza dat z retrospektivních sledování vedla k identifikaci několika rizikových faktorů. Jedná se o:

- mužské pohlaví,
- plicní hypertenzi/sníženou difúzní kapacitu pro kyslíčnický uhelnatý –  $DL_{CO}$ ,
- difúzní SSc,
- časný začátek SSc,

- přítomnost protilátek proti topoizomerase I (anti-topo I),
- kouření (5, 6).

Pacienti s DU vykazují postižení vnitřních orgánů o 2–3 roky dříve než pacienti bez digitálních ulcerací (5, 11).

DU jsou zdrojem bolesti, zhoršené funkce rukou, disability a hospitalizací. Mezi jejich komplikace patří infekce, možný rozvoj gangrénu, osteomyelitidy, autoamputací nebo nutnost chirurgické intervence/amputace. Spontánní hojení DU je prolongované, pohybuje se mezi 3–15 měsíci (5). Je známa tendence DU k relapsům, více než 2 epizody DU byly v jedné z publikovaných analýz zaznamenány u poloviny pacientů během periody 7 let (7).

DU vznikají jako důsledek vaskulopatie při SSc (8). Předpokládá se, že u geneticky disponovaných osob dojde pod vlivem neznámého spouštěcího mechanismu k poškození endotelálních buněk. U některých nemocných lze v anamnéze vysledovat kontakt s křemíkem a jeho sloučeninami, organickými rozpouštědly nebo léky (bleomycin).

Postižení kapilár zahrnuje:

- poškození endotelu a nejspíše i apoptózu endotelií, prořidnutí a malformace kapilár, zvýšenou permeabilitu stěn kapilár,
- hyperplazii intimy tepen pod vlivem protrahované ischemie způsobené vazospazmy při RF,

- vazivové změny tepen, aktivaci destiček s uvolněním tromboxanu, intraluminální trombózy,
- mezi klíčové mediátory patří vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF), endotelin, platelet derived growth factor (PDGF), tromboxan A<sub>2</sub> a další. Byla prokázána snížená syntéza mediátorů s vazodilatačním účinkem (prostacyklin, NO) (5, 6, 7, 8, 9, 10, 11).

Mikroangiopatie u SSC je prokazatelná v časně fázi choroby pomocí kapilaroskopie nehtových valů, která je jednoduchá, neinvazivní a má vysokou diagnostickou výtežnost. Tato metoda umožňuje včas rozpoznat nemocné s vysokým rizikem vzniku DU (13). Důležitou součástí vyšetřovacího algoritmu jsou také angiologické metody (3).

### Léčba digitálních ulcerací u systémových chorob pojiva

K režimovým opatřením patří zákaz kouření, pobytu v chladu a vlhku, ochrana akrálních částí těla v zimních měsících. Z pracovního hlediska je zakázána práce s vibračními nástroji, halogenovodíky a organickými rozpouštědly (3). Vhodná je i lokální aplikace vitamínu E.

V léčbě RF jsou většinou užívána léčiva s vazodilatačním účinkem (2, 3). Dvě randomizované klinické studie potvrdily oproti placebo příznivý efekt prazosinu v léčbě RF, nebyly publikovány studie zaměřené na ovlivnění DU (14). Obdobně existují údaje o omezené účinnosti ACEI a sartanů v léčbě RF, nicméně důkazy o ovlivnění DU opět chybí (14, 15, 16). Blokátory kalciových kanálů zejména dihydropyridinového typu (CCB) jsou účinnými léky v léčbě sekundárního RF asociovaného se SSC (17). V léčbě vaskulopatie při SSC jsou podle Evropských doporučení jako léky první linie uvedeny dihydropyridinové CCB, jejichž použití pozitivně ovlivňuje projevy RF a hojení DU (14, 17). Existuje řada důkazů o jejich účinnosti v léčbě RF, nicméně evidence o ovlivnění hojení DU pochází především z malé, 16týdenní klinické studie, která porovnávala účinek perorálního nifedipinu a i. v. iloprostu u souboru nemocných se systémovou sklerózou a ischemickými kožními lézemi. Oba terapeutické režimy se ukázaly jako efektivní, což vedlo k zmíněnému doporučení používat CCB v této indikaci jako léky první volby (18).

Prostanoidy zlepšují projevy digitální vaskulopatie a jsou účinné v léčbě RF a DU (14, 19). Limitujícím faktorem je nutnost parenterální aplikace. Nejvíce dat bylo získáno pro i. v. iloprost, přičemž klinické studie hodnotily především efekt na RF a všechny typy kožních lézí včetně DU. Nejvýznamnější studie dokumentující efekt

iloprostu v léčbě DU byla provedena v r. 1994 Wigleym u pacientů se systémovou sklerózou, RF i DU (19).

- Alespoň 50 % redukce v počtu ischemických lézí byla signifikantně častěji zachycena ve skupině aktivně léčené iloprostem oproti skupině s placebem.
- Výhodou bylo i časnější hojení lézí a dlouhodobé přetrvávání efektu léčby iloprostem.
- Byl zachycen i trend k poklesu tvorby nových DU (8, 14, 19).

Selektivní inhibitory fosfodiesterázy, např. sildenafil a tadalafil, jsou úspěšně používány v léčbě RF (5, 8, 14, 20), kde vykazují signifikantní efekt na frekvenci, délku a tíži epizod RF. Německá pilotní studie (19 pacientů) naznačuje pozitivní efekt terapie sildenafilem na hojení DU (21). Bohužel neexistují metodologicky kvalitní klinické studie, které by spolehlivě potvrdily zrychlené hojení DU u pacientů se SSC. K dispozici jsou většinou pouze data z otevřených sledování, bez kontrolní skupiny (21), proto se jedná o off-label indikaci.

Antagonisté endotelinových receptorů (bosentan, sitaxentan) jsou podle doporučení Evropské ligy proti revmatismu z r. 2009 vhodné k léčbě pacientů s mnohočetnými DU refrakterními na léčbu CCB a prostanoidy (14). Sitaxentan byl v roce 2010 z bezpečnostních důvodů stažen z trhu. Bosentan, duální antagonist endotelinových receptorů, patří mezi základní léčiva využívaná v terapii plicní arteriální hypertenze, nicméně existují i dvě kvalitní randomizované klinické studie, potvrzující preventivní efekt terapie bosentanem na vznik nových digitálních ulcerací. Jedná se o 16týdenní studii RAPIDS-1 a 24týdenní studii RAPIDS-2 (22, 23, 24). Obě studie byly provedeny na pacientech se SSC s digitálními ulceracemi v anamnéze. Do studie RAPIDS-1 byli zařazeni pacienti s DU v předchozích 12 měsících. Léčba bosentanem v dávce 62,5 mg 2× denně (první 4 týdny) a následně 125 mg 2× denně byla oproti placebo spojena se signifikantní redukcí vzniku nových DU (-48 %), současně bylo zaznamenáno i funkční zlepšení, nikoliv však urychlení hojení DU (22, 23). Analogicky byla koncipována studie RAPIDS-2, která zahrnovala delší periodu sledování a větší počet pacientů, přičemž podmínkou zařazení do studie byla přítomnost alespoň 1 aktivní ulcerace. Podobně jako v předchozí studii nebyl prokázán efekt terapie bosentanem na hojení DU, ale preventivní efekt ve smyslu redukce nových DU (vs. placebo -30 %) (24).

Randomizovaná, placebem kontrolovaná studie s 84 pacienty s anamnézou DU prokázala signifikantní redukcí nových DU ve skupině

léčené po dobu 4 měsíců atorvastatinem (1,6 vs. 2,5) (25). Byl popsán i signifikantní vliv terapie statinem na počet cirkulujících prekurzorů endoteliálních buněk (26).

Prospektivní observační studie s intravenózním N-acetylcysteinem (NAC) v 5hodinové infuzi 15 mg/kg/každých 14 dní prokázala během tříletého sledování pokles počtu ulcerací na pacienta/rok z 4,5 na 0,81 při minimálních nežádoucích účincích léčby (27, 28).

Na pracovišti autorů je k urychlení hojení DU používána kombinace vazodilatační infuzní léčby a hyperbarické oxygenoterapie. Tento postup je používán i v některých evropských zemích, nicméně data podporující paušální využití hyperbaroxie chybí.

### Kazuistika

Uvádíme případ 24leté ženy se smíšeným onemocněním pojiva, které se manifestovalo od 10 let věku nemocné. Diagnóza smíšeného onemocnění pojiva (Sharpův syndrom) byla stanovena v r. 1998 na základě splnění diagnostických kritérií dle Sharp spol. z r. 1987 i kritéria dle Alarcona – Segovii a Villarreala z téhož roku.

Pacientka byla od r. 1998 léčena glukokortikoidy a antimalarikem (hydroxychlorochin) do r. 2005 v péči dětského revmatologa, poté předána na naše plzeňské pracoviště.

Z kožních projevů byl dle dokumentace pacientky jako první příznak onemocnění Raynaudův fenomén, následně i sklerodaktylie, přechodný motýlovitý exantém a postupně progredující obraz difúzní sklerodermie.

U pacientky se intermitentně manifestovaly kloubní obtíže a již v juvenilním věku synovitidy temporomandibulárních a periferních kloubů. V anamnéze je uváděn častější výskyt respiračních a močových infekcí. Dále opakovaně zachycena střední elevace reaktantů akutní fáze, normochromní normocytární anémie a lehká trombocytopenie. Celkově je nemocná malého vzrůstu, astenického habitu a je přítomna mikrostomie.

Z imunologických markerů byla zjištěna opakovaně pozitivita antinukleárního antigenu (ANA), ENA (extrahovatelný nukleární antigen) a protilátek proti jaderným ribonukleovým částicím ENA-U1RNP ve vysokém titru a také přítomnost revmatoidního faktoru ve všech podtřídách. U pacientky nebylo prokázáno orgánové poškození ledvin, srdce, plic či jícnu. Již řadu let dominuje u nemocné jako nejzávažnější projev systémového onemocnění pojiva obraz difúzní sklerodermie s Raynaudovým syndromem a manifestací digitálních ulcerací. Poprvé se trofické defekty objevily na prstech pravé ruky přechodně v roce 2000, kdy došlo při

konzervativní léčbě ke zhojení. V roce 2005 se již objevily drobné nekrózy konečků prstů rukou, podobný obraz se manifestoval i v následujících třech letech, ale neměly povahu aktivních ulcerací. V té době byla pacientka léčena glukokortikoidy a metotrexátem. Tehdy absolvovala léčbu v hyperbarické komoře (13 expozič) s následnou sérií infuzí s pentoxifylinem, bez efektu na hojení ulcerací. Nepříliš účinná byla i p. o. léčba naftidofurylem a kalciovými antagonisty v následujících letech. V r. 2010 byla hospitalizována na našem pracovišti pro výraznou progresi digitálních ulcerací s manifestní vlhkou gangrénou 3. a 4. prstu levé ruky. Byla zahájena opětovná léčba v hyperbarické komoře a podávány infuze s prostacyklinem, které však byly předčasně ukončeny pro rozvoj toxoalergického exantému. Další progresi ulcerací si poté vyžádala chirurgické řešení, kdy byla v červnu 2011 provedena amputace distálního článku 3. a 4. prstu levé ruky. Pro špatné hojení pahýlů bylo nutno přistoupit k reamputaci v PIP kloubech a byla také provedena radiofrekvenční sympatektomie hrudního sympatiku v březnu 2011. Ani poté se stav významně nezlepšil, nemocná byla opakovaně ošetřována ambulantně na chirurgické klinice. V červenci 2011 byl přítomen velmi pozvolna se demarkující defekt 2. prstu levé ruky, zbytkový defekt po amputaci 4. prstu a drobná krusta na 5. prstu levé ruky. Nově se objevil drobný defekt na 5. prstu pravé ruky.

Pacientka byla zařazena do mezinárodního registru pacientů s digitálními ulceracemi DUO (The Digital Ulcers Outcome). Na základě přítomnosti aktivních ulcerací byla indikována k terapii antagonistou endotelinových receptorů bosentanem – přípravkem Tracleer. Ta byla zahájena v září 2011. Nemocná zpočátku dostávala iniciační léčbu 125 mg přípravku Tracleer rozdělenou do 2 denních dávek po dobu 4 týdnů, poté již dlouhodobě léčena standardní dávkou 125 mg 2x denně. Po 10 dnech léčby došlo k výraznému zlepšení stavu, kdy byla patrná tendence k hojení stávajících ulcerací a nedošlo již k rozvoji nových defektů.

Při hodnocení po 14 týdnech léčby v lednu 2012 byla přítomna pouze 1 neaktivní digitální ulcerace. Zlepšení oproti výchozímu stavu trvalo i v průběhu dalších 6 měsíců léčby bosentanem. Při zavedení léčby nebyla nutná předchozí pravidelná chirurgická ošetření, stav umožňuje nemocné pracovat na plný úvazek. Před zahájením terapie bosentanem byla dlouhodobě opakovaně zjištěna elevace ALT a AST, léčbu však bylo možno podat dle doporučení výrobce vzhledem k tomu, že tyto hodnoty nepřekročily 5násobek normy. Během terapie nebyl při pravidelné monitoraci zaznamenán nárůst těchto hodnot.

## Diskuze

Endoteliální dysfunkce je klíčovým momentem v rozvoji vaskulopatie při SSC. Dysfunkční endotel produkuje nedostatečné množství mediátorů s vazodilatačním účinkem, naopak ve zvýšené míře roste produkce vazokonstrikčně působícího polypeptidu endotelinu (29). Endotelin se prostřednictvím svých receptorů ETA a ETB váže na buňky hladkého svalstva a působí silně vazokonstrikčně, navíc stimuluje i produkci hladkého svalstva a proliferaci fibroblastů cévní stěny. Bosentan je duální antagonist obou endotelinových receptorů. Jeho schopnost snižovat pulmonální i systémovou vaskulární rezistenci je již léta využívána v terapii plicní arteriální hypertenze. Slibné výsledky iniciačních klinických studií podpořily jeho použití v léčbě pacientů se SSC, plicní arteriální hypertenzí a těžkými formami Raynaudova fenoménu, u nichž selhala nebo nebyla možná léčba intravenózními prostaglandiny (30). Léčba bosentanem v této indikaci představovala v několika směrech zřetelný pokrok, na rozdíl od léčby prostanoidy bylo možno bosentan podávat perorálně, účinek nastupoval rychle, nebyly zaznamenány závažné nežádoucí účinky terapie a v neposlední řadě odpadla nutnost hospitalizace a kanylace pacienta. Dvě výše uvedené kvalitní klinické studie následně prokázaly schopnost bosentanu redukovat vznik nových digitálních ulcerací, a to nejvíce ve skupině pacientů s iniciačně vyšším počtem DU (22, 24). Malá španělská observační studie z r. 2008 jako jediná prokázala nejen redukcí počtu nových, ale i hojení existujících DU (31). V současné době jsou k léčbě bosentanem indikováni pacienti s recidivujícími a mnohočetnými DU při SSC, rezistentní k léčbě intravenózním prostanoidem. Doporučené dávkování bosentanu je 62,5 mg 2x denně v prvních 4 týdnech léčby, se zvýšením na 2x 125 mg, v dalších týdnech. Při léčbě je nutná monitorace nežádoucích účinků, zejména elevace aminotransferáz. Hladiny jaterních aminotransferáz musí být změřeny před zahájením terapie a následně v měsíčních intervalech po dobu léčby, vzestup jejich hodnot nad 5násobek normy je důvodem k přerušení nebo ukončení terapie bosentanem (29).

## Literatura

1. Bečvář R. Současný pohled na diagnostiku a léčbu systémové sklerodermie a Sjögrenova syndromu. *Med. praxi* 2008; 5(3): 109–112.
2. Bečvář R. Terapie systémové sklerodermie. In: Pavelka K, a spol. (Ed.), *Farmakoterapie revmatických onemocnění*. 1. vydání, Praha: Galén, 2005: 257–269.
3. Bečvář R. Raynaudův fenomén u systémových chorob pojiva. *Postgraduální Medicína*.
4. Steen V, Denton CP, Pope JE, Mattucci-Cerinic M. Digital ulcers: overt vascular disease in systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2009; 48: 19–24.

5. Schiopu E, Impens AJ, Phillips K. Digital ischemia in scleroderma spectrum of disease *Ann Rheum Dis*. 2012; 71(7): 134–142.
6. Tiev KP, Diot E, Clerson P, et al. Clinical features of scleroderma patients with or without prior or current ischemic digital ulcers: post-hoc analysis of a nationwide multicenter cohort (ItinerAIR-Sclerodermie) *The Journal of Rheumatology* 2009; 36: 1470–1476.
7. Hachulla E, Clerson P, Launay D, et al. Natural history of ischemic digital ulcers in systemic sclerosis: single-center retrospective longitudinal study. *J Rheumatol*. 2007; 34(12): 2423–2430.
8. Flavahan NA, Flavahan S, Mitra S, et al. The vasculopathy of Raynauds phenomenon and scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am*, 2003; 29: 275–291.
9. Rodnan GP, Myerowitz RL, Justh GO. Morphologic changes in the digital arteries of patients with progressive systemic sclerosis (scleroderma) and Raynaud's phenomenon. *Medicine* 1980; 59: 393–408.
10. Choi JJ, Min DJ, Cho ML, et al. Elevated vascular endothelial growth factor in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2003; 30: 1529–1533.
11. Biondi ML, Marasini B, Bassani C, Agostoni A. Increased plasma endothelin levels in patients with Raynaud's phenomenon. *The New England Journal of Medicine* 1991; 324: 1139–1140.
12. Sunderkotter C, Herrgott I. Comparison of patients with and without digital ulcers in systemic sclerosis: detection of possible risk factors. *British Journal of Dermatology*. 2009; 160(4): 835–843.
13. Sebastiani A, Manfredi M, Colaci R, Damico V, Malagoli, D. Giuggioli, and C. Ferri. Capillaroscopic skin ulcer risk index: a new prognostic tool for digital skin ulcer development in systemic sclerosis patients, " *Arthritis Care and Research*. 2009; 61(5): 688–694.
14. Kowal-Bielecka O, Landewe R, Avouac J. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR) *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 620–628.
15. Gliddon AE, Doré CJ, Black CM, et al. Prevention of vascular damage in scleroderma and autoimmune Raynaud's phenomenon: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril. *Arthritis Rheum*. 2007; 56(11): 3837–3846.
16. Dziadzio M, Denton CP, Smith R, et al. Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma: clinical and biochemical findings in a fifteen-week, randomized, parallel group, controlled trial, *Arthritis Rheum*. 1999; 42(12): 2646–2655.
17. Thompson AE, Shea B, Welch V, Fenlon D, Pope JE. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2001; 44: 1841–1847.
18. Rademaker M, Cooke DE, Almond NE, et al. Comparison of intravenous infusions of iloprost and oral nifedipine treatment of Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis: a double blind randomised study. *British Medical Journal*. 1989; 298: 561–564.
19. Wigley FM, Wise RA, Seibold JR, et al. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multi-center, placebo-controlled, double-blind study. *Ann Intern Med* 1994; 120: 199–206.
20. Fries R, Shariat K, vonWilmowsky H, Bohm M. Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation*. 2005; 112: 2980–2985.
21. Brueckner CS, Becker MO, Kroencke T, et al. Effect of sildenafil on digital ulcers in systemic sclerosis: analysis from a single centre pilot study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1475–1478.
22. Korn JH, Mayes M, Mattucci-Cerinic M, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis – prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3985–3993.
23. Black C, et al. Bosentan reduces the number of new digital ulcers in patients with systemic sclerosis: open label extension to a double-blind trial. *Annals of Rheumatic Diseases* 2006; 65(Suppl 2): 384.

- 24.** Matucci Cerrinic, 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: 32–38.
- 25.** Kuwana M, Kaburaki J, Okazaki Y, et al. Increase in circulating endothelial precursors by atorvastatin in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatism* 2006; 54: 1946–1951.
- 26.** 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: 1801–1808.
- 27.** Sambo P, Amico D, Giacomelli R, et al. Intravenous N-acetylcysteine for treatment of Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a pilot study. *The Journal of Rheumatology.* 2001; 28(10): 2257–2262.
- 28.** Rosato E, Borghese F, Pisarri S, Salsano F. The treatment with N-acetylcysteine of Raynaud's phenomenon and ischemic ulcers therapy in sclerodermic patients: a prospective observational study of 50 patients. *Clinical Rheumatology,* 2009; 28(12): 1379–1384.
- 29.** Skácelová S, Bečvář R, Štork J. Účinnost bosentanu v prevenci vzniku nových digitálních ulcerací u nemocných se systémovou sklerodermií (kazuistika). *Čes. Revmatol;* 20(2): 74–81.
- 30.** Humbert M, Cabane J. Successful treatment of systemic sclerosis digital ulcers and pulmonary arterial hypertension with endothelin receptor antagonist bosentan. *Rheumatology* 2003; 42: 191–193.
- 31.** García de la Peña-Lefebvre P, Rodríguez Rubio S, Valero Expósito M, et al. Long-term experience of bosentan for treating ulcers and healed ulcers in systemic sclerosis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 464–466.

Článek přijat redakcí: 17. 9. 2012

Článek přijat k publikaci: 5. 12. 2012

---

**MUDr. David Suchý, Ph.D.**

*Oddělení klinické farmakologie FN v Plzni*

*E. Beneše 13, 305 99 Plzeň*

*suchyd@fnplzen.cz*

---