

Nowe leki w twardzinie układowej

New drugs in systemic sclerosis

Lidia Rudnicka^{1,2}, Justyna Sicińska¹

¹Klinika Dermatologii CSK MSWiA w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. med. Lidia Rudnicka

²Polska Akademia Nauk w Warszawie

Prezes: prof. dr hab. Michał Kleiber

Przeł Dermatol 2009, 96, 85–89

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:
leki, twardzina układowa.

KEY WORDS:
drugs, systemic sclerosis.

Poglądy na temat leczenia twardziny układowej (*systemic sclerosis* – SSc) ulegały w ostatnich latach istotnej ewolucji. Obecnie uważa się, że w twardzinie układowej o łagodnym przebiegu wystarczające może być zastosowanie leków poprawiających mikrokrążenie obwodowe. Jedynym lekiem immunosupresyjnym o udokumentowanym wpływie na nasilenie stwardnień i włóknienia płuc pozostaje cyklofosfamid. Wprowadzenie bosentanu oraz skuteczne zastosowanie, poza wskazaniami rejestracyjnymi, mykofenolanu mofetilu i sildenafilu spowodowało przełom w leczeniu tej choroby. Największe nadzieje wiąże się z możliwością leczenia SSc lekami biologicznymi, w tym w szczególności rituksymabem i innymi lekami hamującymi aktywność limfocytów B.

ABSTRACT

ADRES DO KORESPONDENCJI:
Klinika Dermatologii CSK MSWiA,
ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa

In recent years opinions about treatment of systemic sclerosis (SSc) have undergone significant evolution. Currently, drugs which improve microcirculation are considered the treatment of choice in patients with mild disease. The only immunosuppressive drug with confirmed efficacy in reducing cutaneous and pulmonary changes in SSc remains cyclophosphamide. A significant breakthrough was introduction of bosentan as well as an effective, off-label application of mycophenolate mofetil and sildenafil in patients with SSc. Biological therapy with rituximab or other antilymphocyte B recombinant proteins, might develop into the future treatment of systemic sclerosis.

WPROWADZENIE

Poglądy na temat leczenia twardziny układowej (*systemic sclerosis* – SSc) ewoluowały w ostatnich latach – od przekonania o dominującym znaczeniu leków hamujących produkcję kolagenu, poprzez uznawanie leczenia immunosupresyjnego za pierwszoplanowe, do położenia szczególnego nacisku na leki usprawniające krążenie obwodowe. Obecnie uważa się, że podstawowymi punktami uchwytu w leczeniu twardziny są układ krążenia oraz układ immunologiczny. W większości

ośrodków odstępnie się od stosowania preparatów wpływających bezpośrednio na syntezę kolagenu. Tendencja ta opiera się na przekonaniu, że synteza kolagenu jest ostatnim etapem w długim procesie patogenetycznym prowadzącym do zwłóknień i w związku z tym skuteczność takiego leczenia bywa wątpliwa. Należy także podkreślić, że w SSc, w stopniu większym niż w innych chorobach, niezbędne jest zindywidualizowanie metod leczenia w zależności od dominujących objawów, aktywności choroby, a także płci i wieku pacjentów. W przypadku twardziny o niewielkiej aktywności i małych

stwardnieniach leczeniem z wyboru będą leki usprawniające krążenie obwodowe [1, 2]. Jeśli w przebiegu twardziny powstają nadżerki i owrzodzenia, niezbędne wydaje się zastosowanie sildenafilu lub bosentanu. U mężczyzn, u których w przebiegu twardziny dochodzi do zaburzenia wzdowu, sildenafil stosowany przewlekle daje zazwyczaj zadowalające efekty terapeutyczne. W przypadku pacjentów z szybką progresją zmian, cechami zapalenia mięśni lub stawów włącza się leczenie immunosupresyjne, a u osób z progresją w zakresie włóknienia płuc i stwardnień skóry lekiem z wyboru jest obecnie cyklofosfamid, chociaż wydaje się, że jego miejsce w przyszłości może zająć mykofenolan mofetilu. W niektórych przypadkach, np. u młodych kobiet, można w takiej sytuacji rozważyć przyjęcie mykofenolanu mofetilu jako pierwszego leku z uwagi na ryzyko niepłodności związane ze stosowaniem cyklofosfamidu. U pacjentów opornych na wszystkie klasyczne metody leczenia sugeruje się włączenie rituksymabu [3–5].

LEKI WPŁYWAJĄCE NA KRĄŻENIE OBWODOWE

Podstawę współczesnego leczenia SSc stanowią leki usprawniające krążenie obwodowe. Od wielu lat w tej grupie nie tracą wiodącej pozycji antagoniści wapnia. W leczeniu SSc stosuje się głównie leki z grupy nifedypiny, które rozszerzają naczynia i działają przeciwpłytkowo, zmniejszają nasilenie i częstotliwość występowania objawu Raynauda, mogą hamować progresję zmian nadżerkowych lub nawet przyspieszać ich gojenie. W związku z tym, że nifedypina obniża napięcie dolnego zwieracza przełyku, co może nasilać zaburzenia połykania, w leczeniu SSc coraz częściej podaje się nowe leki z grupy nifedypiny, tj. amlodypinę i isradypinę. Substancje te stosuje się najczęściej raz dziennie w dawce 2,5–5 mg/dobę. Bardzo rzadko wywołują one objawy hipotensji i są stosunkowo dobrze tolerowane przez pacjentów z twardziną [6].

Diltiazem, będący antagonistą wapnia I typu, jako lek poprawiający mikrokrążenie obwodowe przyjmuje się 3–4 razy dziennie w dawce 60 mg. Skuteczność tego leku jako środka redukującego objaw Raynauda nie jest dobrze udokumentowana. Diltiazem w dawce 240–480 mg/dobę bywa stosowany jako lek zmniejszający zwapnienia w chorobach tkanki łącznej, jednak nie jest on skuteczny u wszystkich pacjentów [7].

Pentoksyfilina jest substancją działającą wielokierunkowo – poprawia elastyczność błony komórkowej erytrocytów, zmniejsza lepkość krwi, aktywność plazminogenu oraz redukuje aktywność antyplazminy i stężenie fibrynogenu, pobudza syntezę i uwalnianie prostacykliny przez śródbłonek oraz zmniejsza adhezję i agregację płytek. Mimo tego szerokiego przekroju działania skuteczność kliniczna pentoksyfiliny jest niewielka. Najczęściej stosuje się ją doustnie w dawce 600–1200 mg dziennie w dawkach podzielonych. Pen-

toksyfilina może być podawana we wlewach dożylnych w dawce 300–600–1200 mg/dobę. Zazwyczaj przyjmuje się serie około 3–10 lub więcej wlewów w następujących po sobie dniach. Wskazaniem do takiej formy terapii pozajelitowej jest nasilony objaw Raynauda lub obecność nadżerek w obrębie palców. Podczas stosowania pentoksyfiliny należy pamiętać, że preparat ten potęguje działanie leków przeciwcukrzycowych, przeciwzakrzepowych i hipotensyjnych [2, 8].

Inhibitory konwertazy są szeroko stosowane w twardzinie, w szczególności w leczeniu nadciśnienia nerkopochodnego w przebiegu tej choroby [9]. Dane z piśmiennictwa wskazują na skuteczność kaptoprilu w dawce dobowej 100–300 mg [10, 11].

Z sartanów obecnie największą rolę odgrywa losartan. W kontrolowanym badaniu z randomizacją przeprowadzonym przez Dziadzi i wsp. [12] lek ten w dawce 50 mg/dobę zmniejszył objaw Raynauda silniej niż nifedypina w dawce 40 mg/dobę [2].

Przedmiotem szczególnego zainteresowania jest możliwość wykorzystania w leczeniu pacjentów z twardziną prostanoidów, w tym głównie prostaglandyny PGE₁. Alprostadil zawierający jako substancję czynną PGE₁ usprawnia mikrokrążenie krwi poprzez działanie rozkurczające tętnice i zwieracze przedwłośniczkowe. Lek zwiększa odkształcalność erytrocytów i zmniejsza ich zlepianie oraz wpływa hamująco na agregację krwinek płytkowych. Wykazano również, że alprostadil ma w SSc działanie immunosupresyjne. Wskazaniem do zastosowania alprostadilu są nasilone objawy niedokrwienia z towarzyszącymi nadżerkami lub martwicą w obrębie dystalnych części kończyn [2, 13, 14]. Jedną ze sprawdzonych metod stosowania tego leku w twardzinie jest metoda pulsowa, polegająca na podawaniu przez 3 kolejne dni dawek 20, 40 i 60 µg alprostadilu w pompie infuzyjnej. Cykle powtarza się co 4 tygodnie, niekiedy z przerwą w miesiącach letnich [2].

Iloprost (zarejestrowany w Polsce, ale nieznajdujący się w obrocie aptecznym) – stabilny analog prostacykliny PGI₂ – jest stosowany we wlewach dożylnych w dawce 0,5–2 ng/kg m.c./min przez 6 godzin dziennie, przez 3–5 kolejnych dni w miesiącu. Zmniejsza on częstotliwość występowania objawu Raynauda, skraca czas epizodów niedokrwienia obwodowego, a także zwiększa pojemność dyfuzyjną płuc. Terapia pulsowa iloprostem lub iloprostem zapewnia utrzymanie poprawy w zakresie objawów zaburzeń krążenia obwodowego między pulsami, jednak w przypadku zaprzestania leczenia dolegliwości zazwyczaj nawracają [2].

Wydaje się, że krokiem milowym w badaniach nad możliwością leczenia objawów SSc jest włączenie do tej terapii leków hamujących działanie endoteliny 1. Do tej nowej grupy leków należy bosentan. Wykazano, że wpływa on korzystnie na mikrokrążenie obwodowe pacjentów z SSc, powodując zmniejszenie powstawania nowych nadżerek, jednak nie udowodniono przyspieszenia goje-

nia już istniejących [15, 16]. Doświadczenia autorek niniejszej pracy wskazują jednak, że są pacjenci, u których dzięki temu leкови uzyskuje się znaczącą poprawę w zakresie rozległości i głębokości nadżerek opornych na inne metody leczenia. Bosentan stosuje się w dawce 62,5 mg 2 razy dziennie przez 4 tygodnie, a następnie zwiększa dawkę do 125 mg 2 razy dziennie [17]. Czynnikiem ograniczającym możliwość stosowania bosentanu w szerokiej praktyce klinicznej jest wysoki koszt i brak refundacji przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) dla pacjentów, u których byłby on stosowany z powodu nadżerek obwodowych w przebiegu SSc. W nadciśnieniu płucnym leczenie bosentanem jest refundowane przez NFZ od 2008 r., co rodzi pewne nadzieje dla chorych na twardzinę ze współistniejącym nadciśnieniem płucnym.

Drugą nową grupą leków, które zyskują na znaczeniu w leczeniu SSc, są inhibitory fosfodiesterazy, w tym m.in.: sildenafil, wardenafil i tadalafil [2]. W twardzinie najszerze zastosowanie znalazł sildenafil. Redukuje on częstotliwość i łączny dobowy czas trwania epizodów niedokrwienia oraz, u części pacjentów, powoduje gojenie się nadżerek w obrębie palców rąk i stóp. Niektórzy specjaliści sugerują rozpoczynanie terapii od małych dawek, np. 6,5 mg sildenafilu 1–2 razy dziennie, z następowym ich zwiększaniem do dawek zależnych od tolerancji pacjenta, lecz nie więcej niż do około 100 mg/dobę w dawkach podzielonych. Inni rozpoczynają leczenie od większych dawek, argumentując, że sildenafil u pacjentów z twardziną nie powoduje hipotensji [2, 18, 19]. Podobnie jak w przypadku bosentanu, barierą w szerokim stosowaniu preparatów z tej grupy jest wysoki koszt leczenia.

LEKI WPŁYWAJĄCE NA UKŁAD IMMUNOLOGICZNY

Najszerzej stosowaną grupą leków wpływających na układ immunologiczny są glikokortykosteroidy. Ich zastosowanie w twardzinie jest jednak ograniczone do pacjentów z cechami zapalenia mięśni, dolegliwościami stawowymi i jako leków wspomagających u chorych na włóknienie płuc w przebiegu SSc. Należy pamiętać, że glikokortykosteroidy w dawkach przekraczających 15 mg prednizonu/dobę mogą sprzyjać wystąpieniu przełomu nerkowego w przebiegu twardziny [1, 20].

Jedynym lekiem o udokumentowanym wpływie na rozległość stwardnień i śródmiąższowe zmiany płucne z wtórnym włóknieniem płuc w przebiegu twardziny jest cyklofosfamid. White i wsp. [21] wykazali, że cyklofosfamid poprawia wyniki badań funkcji płuc (FVC, DLCO), jak również zwiększa przeżywalność w porównaniu z grupą nieleczoną. Podobne wyniki w zakresie wpływu na zmiany płucne, jak również redukcję stwardnień skóry zaobserwowano w badaniu z randomizacją Khanna i wsp. [22]. Najczęściej stosuje się ten lek doustnie w dawce 50–100 mg/dobę. Niektórzy autorzy sugerują

podawanie cyklofosfamidu w pulsach dożylnych, jednak przewaga skuteczności tej metody w stosunku do podawania doustnego jest wątpliwa. Obecnie uważa się, że cyklofosfamid jest lekiem z wyboru we wczesnej, szybko postępującej SSc i znacząco poprawia jakość życia tych pacjentów [1, 22, 23]. Przeciwnicy tej metody terapeutycznej wskazują, że statystyczna poprawa pulmonologiczna, jaką można uzyskać za pomocą cyklofosfamidu, nie przekracza 10% zdolności dyfuzyjnej dla tlenu węgla (ang. *diffusing capacity for carbon monoxide* – DLCO) i nasilonej pojemności życiowej (ang. *forced vital capacity* – FVC) [24]. Należy jednak podkreślić, że na obecnym poziomie możliwości terapeutycznych w tej chorobie samą stabilizację szybko postępującego procesu należy uznać za sukces terapeutyczny.

Podjęmowano również skuteczne próby stosowania cyklofosfamidu w połączeniu z imatinibem [25]. Czynnikiem ograniczającym możliwość przewlekłego stosowania cyklofosfamidu jest życiowa dawka skumulowana na poziomie około 15–20 g, powyżej której zwiększa się ryzyko indukcji raka pęcherza moczowego. W celu stabilizacji poprawy osiągniętej leczeniem cyklofosfamidem sugeruje się zastosowanie azatiopryny w dawce około 100 mg/dobę przez blisko 12 miesięcy.

W badaniu z zastosowaniem comiesięcznych wlewnych cyklofosfamidu w połączeniu z prednizolonem 20 mg *p.o.* co drugi dzień oraz następowym zastosowaniem doustnej azatiopryny (2–5 mg/kg *m.c.*) lub *placebo* przez 6 miesięcy wykazano poprawę lub stabilizację FVC po 12 miesiącach terapii w grupie pacjentów z włóknieniem płuc w przebiegu SSc [26]. Należy podkreślić, że nie ma danych, które wskazywałyby na jakąkolwiek skuteczność azatiopryny w monoterapii w leczeniu SSc.

Drugim lekiem (poza azatiopryną), który próbuje się obecnie stosować w celu wydłużenia efektu uzyskanego za pomocą cyklofosfamidu lub w monoterapii w przypadku przeciwwskazań do cyklofosfamidu, jest mykofenolan mofetilu. Wykazuje on nie tylko działanie immunosupresyjne, ale także zmniejsza włóknienie przez hamowanie aktywności fibroblastów i produkcji kolagenu oraz aktywuje kolagenazy. W przypadku pacjentów leczonych tym lekiem stwierdzano poprawę funkcji płuc (oceniając pomiarami DLCO oraz FVC), odnotowano także zmianę na lepsze obrazu wykonanego techniką tomografii komputerowej płuc o wysokiej rozdzielczości (ang. *high resolution computer tomography* – HRCT), czemu towarzyszyła poprawa kliniczna [27–29], a kazuistyczne obserwacje i doniesienia konferencyjne autorek niniejszej publikacji wskazują, że mykofenolan mofetilu zmniejsza stwardnienia skóry w przebiegu SSc oraz eozynofilowego zapalenia powięzi. Mykofenolan mofetilu stosuje się najczęściej doustnie w dawce 1–2 g/dobę.

Do grupy inhibitorów syntezy nukleotydów, podobnie jak mykofenolan mofetilu, należy leflunomid. Opisano poprawę w zakresie objawów zapalenia stawów u pacjentów z SSc po zastosowaniu leflunomidu [30],

jednak lek ten nie znalazł szerszego zastosowania w leczeniu twardziny. Najczęściej podaje się go w dawce 100 mg przez 3 kolejne dni, a następnie w dawce 10–20 mg.

Podejmowano również próby zastosowania metotreksatu u pacjentów z SSc. Dotychczasowe dane są kontrowersyjne i generalnie mało zachęcające. Metotreksat w postaci doustnej bywa stosowany u pacjentów z szybko postępującą SSc w dawce 12,5–25 mg *p.o.* tygodniowo. W badaniu grupy autorów kanadyjskich wykazano, że 12-miesięczne leczenie tym lekiem we wczesnej SSc typu *diffusa* nieznacznie zmniejszało stwardnienia oraz poprawiało wyniki ogólnej oceny lekarskiej w porównaniu z grupą otrzymującą *placebo*, jednak w stopniu niepozwalającym na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków co do skuteczności leku [31]. W innym 24-tygodniowym badaniu stwierdzono poprawę głównie w zakresie parametrów subiektywnych oraz pewien wpływ na nasilenie stwardnień [32]. Inni autorzy wskazują natomiast, że zastosowanie 15 mg metotreksatu tygodniowo przez 6 miesięcy poprawia subiektywną ocenę zdrowia pacjenta, jednak nie wpływa na nasilenie stwardnień, stopień zajęcia układu oddechowego oceniany metodą tomografii komputerowej i spirometrii czy na nasilenie dysfagii [33, 34].

Stosowanie cyklosporyny u pacjentów z twardziną budzi kontrowersje, głównie z powodu potencjalnej nefrotoksyczności tego leku. Wykazano jednak, że cyklosporyna stosowana długotrwale w dawkach 1,5–5 mg/kg m.c./dobę w pewnym stopniu redukuje stwardnienia skóry. Nie stwierdzono, aby wywierała ona istotny wpływ na zmiany narządowe [35]. Wielu autorów uważa, że korzystne jest rozpoczynanie terapii cyklosporyną od dawki 1 mg/kg m.c./dobę, zwiększając ją następnie do poziomu 5 mg/kg m.c./dobę lub mniejszego, jeśli wystąpią objawy toksyczności leku. Uważa się, że z powodu potencjalnej nefrotoksyczności (która jest rzadsza przy dawce mniejszej) nie należy stosować dawek większych niż około 3,5 mg/kg m.c./dobę.

Próby stosowania w SSc leków biologicznych blokujących czynnik martwicy nowotworów α (*tumour necrosis factor α* – TNF- α), w tym infliksymabu, etanerceptu i adalimumabu, nie są zachęcające. Pojedyncze doniesienia o stosowaniu infliksymabu u pacjentów z aktywnym włóknieniem płuc w przebiegu twardziny wskazują na możliwość uzyskania stabilizacji procesu chorobowego, jednak u znaczącej liczby chorych nie obserwowano istotnej poprawy odpowiedniej do oczekiwań w przypadku leku o bardzo dużym potencjale terapeutycznym w innych chorobach [36–38]. W przypadku etanerceptu obserwowano zmniejszenie stwardnień u 4 na 10 pacjentów oraz gojenie nadżerek w obrębie palców, natomiast nie stwierdzono poprawy parametrów wydolności płuc [1, 36]. Istnieją kazuistyczne doniesienia o gwałtownym zaostrzeniu procesu chorobowego u pacjentów z SSc leczonych adalimumabem oraz dyskusje o możli-

wości indukowania włóknienia płuc u pacjentów leczonych adalimumabem z innymi wskazań [39, 40].

Największe nadzieje wiąże się obecnie z możliwością zastosowania leków blokujących aktywność limfocytów B, w tym w szczególności z rituksymabem. Doniesienia z 2008 r. wskazują na skuteczność tego leku w terapii włóknienia płuc, zapalenia mięśni oraz stwardnień w przebiegu SSc [9, 41, 42]. Niezbędne są szersze badania kliniczne, aby zweryfikować skuteczność leczenia SSc rituksymabem.

PODSUMOWANIE

Leczenie SSc jest trudnym wyzwaniem dla współczesnej medycyny. Przełomem ostatnich lat jest wprowadzenie do leczenia tej choroby bosentanu oraz zastosowanie, poza wskazaniami rejestracyjnymi, mykofenolanu mofetilu i sildenafilu. Największe nadzieje wiąże się z możliwością wprowadzenia do leczenia SSc leków biologicznych, w tym w szczególności rituksymabu i innych leków hamujących aktywność limfocytów B.

Piśmiennictwo

1. **Sicińska J., Rudnicka L.:** Współczesne metody leczenia twardziny układowej. Część I. Leczenie immunosupresyjne. *Pol Merk Lek* 2008, 25, 192-195.
2. **Sicińska J., Rudnicka L.:** Współczesne metody leczenia twardziny układowej. Część II. Leki wpływające na zaburzenia krążenia obwodowego i włóknienie. *Pol Merk Lek* 2008, 25, 196-200.
3. **Valentini G., Cerinic MM.:** Anti-inflammatory, new trends in the treatment of the patient with systemic sclerosis. *Expert Opin Emerg Drugs* 2008, 13, 227-236.
4. **Varga J.:** Systemic sclerosis, an update. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2008, 66, 198-202.
5. **Kowal-Bielecka O., Landewé R., Avouac J., Chwiesko S., Miniati I., Czirikaj L. i inni:** EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis, a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis* 2009 (wersja elektroniczna).
6. **Thompson A.E., Shea B., Welch V., Fenlon D., Pope J.E.:** Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2001, 44, 1841-1847.
7. **Abdallah-Lotf M., Grasland A., Vinceneux P., Sigal-Grinberg M.:** Regression of cutis calcinosis with diltiazem in adult dermatomyositis. *Eur J Dermatol* 2005, 15, 102-104.
8. **Chibowska M., Krasowska D., Weglarz J.:** Pentoxifylline treatment does not influence the plasma levels of IL-2 and sIL-2R in limited scleroderma patients. *Med Sci Monit* 2001, 7, 282-288.
9. **Hinchcliff M., Varga J.:** Systemic sclerosis/scleroderma, a treatable multisystem disease. *Am Fam Physician* 2008, 78, 961-968.
10. **Bournia V.K., Vlachoyiannopoulos P.G., Selmi C., Moutsopoulos H.M., Gershwin M.E.:** Recent advances in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2009, 36, 176-200.
11. **Penn H., Denton C.P.:** Diagnosis, management and prevention of scleroderma renal disease. *Curr Opin Rheumatol* 2008, 20, 692-686.

12. **Dziedzio M., Denton C.P., Smith R., Howell K., Blann A., Bowers E. i inni:** 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, 2646-2655.
13. **Colaci M., Sebastiani M., Giuggioli D., Manfredi A., Rossi R., Modena M.G. i inni:** Cardiovascular risk and prostanoids in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2008, 26, 333-336.
14. **Sicinska J., Gorska E., Cicha M., Kuklo-Kowalska A., Hamze V., Stepien K. i inni:** Increased serum fractalkine in systemic sclerosis. Down-regulation by prostaglandin E1. *Clin Exp Rheumatol* 2008, 26, 527-533.
15. **Ferreira M.E., Scheinberg M.A.:** Successful treatment with bosentan of non-digital skin ulcers in severe scleroderma. *Ann Rheum Dis* 2008, 67, 1784-1785.
16. **Richetta A.G., Mattozzi C., Maiani E., D'Epiro S., Cimillio M., Carboni V. i inni:** Efficacy of bosentan in treatment of refractory sclerodermic bone prominences skin ulcers. *Clin Ter* 2008, 159, 317-319.
17. **Matucci-Cerinic M., Seibold J.R.:** Digital ulcers and outcomes assessment in scleroderma. *Rheumatology (Oxford)* 2008, 47 (Suppl 5), 46-47.
18. **Fries R., Shariat K., von Wilmowsky H., Böhm M.:** Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation* 2005, 112, 2980-2985.
19. **Bergstrom K.G., Perelman R.O.:** Treatment for Raynaud's: beyond calcium channel blockers. *J Drugs Dermatol* 2008, 7, 497-500.
20. **Steen V.D., Medsger T.A. Jr.:** Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum* 1998, 41, 1613-1619.
21. **White B., Moore W.C., Wigley F.M., Xiao H.Q., Wise R.A.:** Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis. *Ann Intern Med* 2000, 132, 947-954.
22. **Khanna D., Yan X., Tashkin D.P., Furst D.E., Elashoff R., Roth M.D. i inni:** Scleroderma Lung Study Group: Impact of oral cyclophosphamide on health-related quality of life in patients with active scleroderma lung disease, results from the scleroderma lung study. *Arthritis Rheum* 2007, 56, 1676-1684.
23. **Caramaschi P., Volpe A., Pieropan S., Tinazzi I., Hamid H., Bambara L.M. i inni:** Cyclophosphamide treatment improves microvessel damage in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2009, 28, 391-395.
24. **Nannini C., West C.P., Erwin P.J., Matteson E.L.:** Effects of cyclophosphamide on pulmonary function in patients with scleroderma and interstitial lung disease, a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational prospective cohort studies. *Arthritis Res Ther* 2008, 10, R124.
25. **Sabnani I., Zucker M.J., Rosenstein E.D., Baran D.A., Arroyo L.H., Tsang P. i inni:** A novel therapeutic approach to the treatment of scleroderma-associated pulmonary complications, safety and efficacy of combination therapy with imatinib and cyclophosphamide. *Rheumatology (Oxford)* 2009, 48, 49-52.
26. **Hoyles R.K., Ellis R.W., Wellsbury J., Lees B., Newlands P., Goh N.S. i inni:** A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2006, 54, 3962-3970.
27. **Shenin M., Naik M., Derk C.T.:** The use of mycophenolate mofetil for the treatment of systemic sclerosis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2008, 8, 11-14.
28. **Gerbino A.J., Goss C.H., Molitor J.A.:** Effect of mycophenolate mofetil on pulmonary function in scleroderma-associated interstitial lung disease. *Chest* 2008, 133, 455-60.
29. **Zamora A.C., Wolters P.J., Collard H.R., Connolly M.K., Elicker B.M., Webb W.R. i inni:** Use of mycophenolate mofetil to treat scleroderma-associated interstitial lung disease. *Respir Med* 2008, 102, 150-155.
30. **Sebastiani M., Giuggioli D., Vesprini E., Caruso A., Ferri C.:** Successful treatment with leflunomide of arthritis in systemic sclerosis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2006, 45, 1175-1176.
31. **Johnson S.R., Feldman B.M., Pope J.E., Tomlinson G.A.:** Shifting our thinking about uncommon disease trials, the case of methotrexate in scleroderma. *J Rheumatol* 2009, 36, 329-333.
32. **Krishna Sumanth M., Sharma V.K., Khaitan B.K., Kapoor A., Tejasvi T.:** Evaluation of oral methotrexate in the treatment of systemic sclerosis. *Int J Dermatol* 2007, 46, 218-223.
33. **Das S.N., Alam M.R., Islam N., Rahman M.H., Sutradhar S.R., Rahman S. i inni:** Placebo controlled trial of methotrexate in systemic sclerosis. *Mymensingh Med J* 2005, 14, 71-74. Erratum: *Mymensingh Med J* 2005, 14, 228.
34. **Varga J.:** Methotrexate shows marginal clinical efficiency in early scleroderma. *Curr Rheumatol Rep* 2002, 4, 97-98.
35. **Basso M., Filaci G., Cutolo M., Murdaca G., Derchi L., Gianrossi R. i inni:** Long-term treatment of patients affected by systemic sclerosis with cyclosporin A. *Ann Ital Med Int* 2001, 16, 233-239.
36. **Ramos-Casals M., Brito-Zerón P., Muñoz S., Soto M.J.:** BIOGEAS STUDY Group. A systematic review of the off-label use of biological therapies in systemic autoimmune diseases. *Medicine (Baltimore)* 2008, 87, 345-364.
37. **Denton C.P., Engelhart M., Tvede N., Wilson H., Khan K., Shiwen X. i inni:** An open-label pilot study of infliximab therapy in diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2008 (wersja elektroniczna).
38. **Bargagli E., Galeazzi M., Bellisai F., Volterrani L., Rottoli P.:** Infliximab treatment in a patient with systemic sclerosis associated with lung fibrosis and pulmonary hypertension. *Respiration* 2008, 75, 346-349.
39. **Liozon E., Ouattara B., Loustaud-Ratti V., Vidal E.:** Severe polymyositis and flare in autoimmunity following treatment with adalimumab in a patient with overlapping features of polyarthritis and scleroderma. *Scand J Rheumatol* 2007, 36, 484-486.
40. **Allanore Y., Devos-François G., Caramella C., Boumier P., Jounieaux V., Kahan A.:** Fatal exacerbation of fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis in a patient treated with adalimumab. *Ann Rheum Dis* 2006, 65, 834-835.
41. **Fabri M., Hunzelmann N., Krieg T., Rubbert A.:** Discordant response to rituximab in a systemic sclerosis patient with associated myositis. *J Am Acad Dermatol* 2008, 58 (Suppl 1), S127-S128.
42. **McGonagle D., Tan A.L., Madden J., Rawstron A.C., Rehman A., Emery P. i inni:** Successful treatment of resistant scleroderma-associated interstitial lung disease with rituximab. *Rheumatology (Oxford)* 2008, 47, 552-553.

Otrzymano: 9 III 2009 r.
Zaakceptowano: 31 III 2009 r.