

Raynaud-szindróma, 2011

Takáts Alajos dr.¹ ■ Garai Ildikó dr.²
 Papp Gábor dr.³ ■ Hevér Tímea dr.³ ■ Csiki Emese dr.³
 András Csilla dr.⁴ ■ Csiki Zoltán dr.³

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Sebészeti Klinika, Budapest

²Scanomed Kft., Debrecen

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum,

³III. Belgyógyászati Klinika, Klinikai Immunológiai Tanszék, ⁴Onkológiai Tanszék, Debrecen

A Raynaud-jelenséget az ujjak hideg, illetve pszichés stressz hatására kialakuló vasospasmus jellemzi, amely az ujjak bőrszínének jellegzetes elszíneződéséhez vezet. A jelenség hátterében a vasoconstrictor és vasodilatator faktorok egyensúlyának megbomlása áll. Megkülönböztetünk primer, illetve a különböző alapbetegségekhez, köztük autoimmun kórállapotokhoz társuló szekunder formát. A diagnózis fizikális, kapillármikroszkópos, képpalkotó és immunológiai vizsgálatok alapján állítható fel. A kezelés során alapvető feltétel a hideghatás, az érzelmi stresszhelyzetek és bizonyos gyógyszerek elkerülése. Roham esetén különféle vasodilatatorok, prosztaglandinanalógok, illetve antikoagulánsok lehetnek hatékonyak. Az összefoglaló közleményben a szerzők részletesen áttekintik a betegség jellemzőit, továbbá az elérhető diagnosztikai és terápiás lehetőségeket. *Orv. Hetil.*, 2012, 153, 403–409.

Kulcsszavak: Raynaud-szindróma, patogenezis, diagnózis, terápia

Raynaud's syndrome, 2011

Raynaud's phenomenon is characterized by intense vasospasm of the digital arteries on cold exposure or emotional stress, leading to well-defined colour changes in the skin of the fingers. Behind the clinical manifestations, there is an imbalance between vasoconstrictor and vasodilator factors. It may be primary or secondary to an underlying condition, including autoimmune diseases. Physical examination, nail fold capillaroscopy and immunological tests can differentiate primary forms from secondary ones. The treatment is based on preventing exposure to cold, emotional stress and the administration of certain drugs and, if attacks are present, vasodilators, prostaglandin analogues and anticoagulants may be given. This review focuses on the characteristics of Raynaud's phenomenon and the available diagnostic and therapeutic options. *Orv. Hetil.*, 2012, 153, 403–409.

Keywords: Raynaud's syndrome, pathogenesis, diagnosis, therapy

(Beérkezett: 2012. január 16.; elfogadva: 2012. február 9.)

Rövidítések

ACE = angiotenzin-konvertáló enzim; cGMP = ciklikus guanozin-monofoszfát; DOPA = dihidroxifenil-alanin; NO = nitrogén-monoxid; PGI₂ = prosztaciklin; PSS = progresszív szisztémás sclerózis; RP = Raynaud-fenomenon; SLE = szisztémás lupus erythematosus; TGF-β = tumor growth factor-beta

„Tavaszi napsütés világítja be a termet. Orvostanballgatók jegyzetelik az előadó szavait. Valaki kesztyűben, mintha még mindig tél lenne, pedig csak egy, a közel háromszázezer magyar Raynaud-szindrómás közül.”

A Raynaud-jelenség gyakori klinikai kórkép, amelyet az ujjak hideg hatására kialakuló elszíneződése jellemez. A teljes tünetcsoport az ujjak három egymást követő színváltozásából áll: az első a fehér/ischaemiás fázis (syncope, érzéketlen, hideg, zsibbadt, dermedt ujjakkal), második a fájdalmas kék/asphyxiás fázis, amely öt perc keringésmegállást követően jelentkezik, végül a nagyon fájdalmas vörös/hyperaemiás fázis erős zsibbadással, érzékszavarral társul. Az inkomplett formák közül azok a leggyakoribbak, amikor csak az ischaemiás és a hyperaemiás fázis van jelen, az asphyxia fázis inkább súlyosabb formákban fordul elő. A tünetek je-

lentkezésekor általában néhány ujj, de később az összes ujj érintett; a lábujjak, nyelv, orr, fülcimpa, mellbimbó érintettsége kevésbé gyakori [1].

Osztályozás

Terápiás és prognosztikai célból különbséget kell tenni a *primer*, tiszta vasospasticus Raynaud-szindróma és a digitális artériák organikus elváltozással járó, különböző alapbetegségekhez társuló *szekunder* Raynaud-szindróma között. A primer forma idiopathiás eredetű, definitív betegség nélkül. A jelenség szisztémás, amelyet a gyakran társuló migrén, retinopathia és Prinzmetal angina is alátámaszt. A perifériás artériákon kívül a tüdő, agy, retina és a gastrointestinalis traktus is érintett lehet [2]. Számos olyan kórformát ismerünk azonban, aminek egyik tünete, tünetegyüttese az úgynevezett Raynaud-jelenség (RP – Raynaud phenomenon). Immunológiai betegségekhez (például progresszív szisztémás sclerosis [PSS], szisztémás lupus erythematosus [SLE]) társul leggyakrabban, de hematológiai vagy malignus betegségeket, cukorbetegséget, carpal tunnel szindrómát, thoracic outlet szindrómát is kísérhet e jelenség [3, 4, 5]. Előfordul, hogy különböző gyógyszerek (béta-blokkolók, amfetaminok, ergotamin, bleomycin, vinblastin, cyclosporin, alfa-interferon) hatására alakulnak ki a tünetek. Idősebb betegeknél az obstruktív vascularis betegség a leggyakoribb kiváltó ok. Ezenkívül munkahelyi ártalmak (vibráció, polivinil-klorid) is okozhatnak Raynaud-jelenséget (1. táblázat) [6, 7]. A szekunder RP diagnózist a következő kritériumok teljesülésekor állíthatjuk fel: I. ujjfékélyek és gangrénák, II. emelkedett vörösvérsejt-süllyedés, III. pozitív antinukleáris antitest, IV. abnormalis kapillármikroszkópos mintázat [8] (2. táblázat).

Epidemiológia

Az RP valódi prevalenciája nem ismert, előfordulási gyakoriságát 3–20%-nak tekintik az átlagos népességben. A primer Raynaud-szindróma nőkben kétszer gyakoribb, mint férfiakban. Az általános népességből vett nagy mintákon végzett újabb vizsgálatok szerint nőknél a prevalencia 5%-os, a férfiaknál 3%-os. A betegség kezdete a pubertáskorra esik. Az adatok különbözőségének hátterében hormonális, klimatikus különbségek, eltérő életstílus, különböző környezeti hatások és valószínűleg az eltérő genetikai predispozíció állhat [1].

Szekunder Raynaud-szindróma az alapbetegségekől függően minden életkorban előfordul, bár gyakoribb az idősebb kori kezdet. A szekunder Raynaudhoz társult betegségek előfordulási gyakorisága emelkedik a korral. Az RP a szisztémás sclerosis leggyakoribb (90–95%-os prevalencia) és általában kezdeti tünete, ami évekkel megelőzi a betegség más jellemzőit [9].

Az érspasmus patofiziológiája

Három olyan mechanizmus van, amelynek szerepe lehet a Raynaud-jelenség kialakulásában: 1. neurogén mechanizmus; 2. a vér és az érfal kapcsolata és 3. kóros gyulladáshoz és immunválaszhoz. A perifériás érfalban abnormálisan megnövekedett alfa-adrenerg receptor szenzitivitása és/vagy denzitása is meghatározó tényező lehet, habár a megváltozott értónus nem képes a Raynaud-jelenség összes tünetét magyarázni. A mikrokeringés szintjén a véráramlás kritikusan függ a vérplazma és a vér alakos elemeinek sajátosságaitól és az endothelium integritásától. Az endothelium, a fizikai barrier szerepén túlmenően, számos fontos kémiai anyag termelése és felszabadítása által kiemelkedő funkciót tölt be a keringés szabályozásában. Az endothelfüggő folyamatok egyensúlyának megbomlása, a vasoconstrictor hatású mediátorok (például endothelin-1, tromboxán-A₂) túlermelődése, illetve a vasodilatator hatású faktorok (NO, prosztaciklin) csökkent jelenléte kulcsszerepet játszhat a Raynaud-jelenség kifejlődésében [10]. A primer formára jellemző tisztán funkcionális eltérésekkel szemben a szekunder, autoimmun betegségekhez társult formák esetében a kórfolyamat előrehaladtával az endothel által fokozottan termelt vasoconstrictor faktorok, illetve az alapbetegség hatására megváltozott citokinmilió (például emelkedett tumor growth factor-beta [TGF-beta] szintek) az ujjak érfalának strukturális károsodásához, megvastagodásához, illetve lumenének elzáródásához vezetnek. Az egyre súlyosbodó keringési zavar hypoxiás állapotot idéz elő az érintett szövetekben, amely további TGF-beta-felszabaduláshoz és fibroblast-aktivációhoz, ezáltal a kór állapot elmélyüléséhez vezet [11].

Diagnosztika

Klinikai vizsgálat

Klinikai vizsgálat során főleg a hőmérséklet-különbségek és a lokális trophicus zavarokra kell figyelni. A típusos lelet során foltszerű reaktív hyperaemia látható a kéz belső felszínén, az ujjak hidegek, nyirkosak, még hosszas szobahőmérsékleten történő akklimatizációt követően is. A perifériás pulzusok jól tapinthatóak. Hideg provokációs teszt elvégzése ajánlott az ujjak és kezek háromperces jéghideg vízbe történő merítésével. Ilyenkor gyakran mérhető az ujjak vérátfolyásának csökkenése, habár típusos roham kialakulását ritkán látjuk.

Pletizmográfias mérések

Az ujjak distalis végének volumen-pulzus változásait méri az ujjpletizmográfia, ahol volumetriás vagy fotoelektromos módszereket használnak. A kór állapotra jellemzőek a pulzusgörbe-deformitások és az ampli-

I. táblázat | Szekunder Raynaud-szindróma okai

Immunológiai betegségek	Mechanikai ártalmak
Scleroderma	Vibráció
Szisztémás lupus erythematosus	Fagyás
Dermatomyositis vagy polymyositis	Nagyerek ismételt traumája
Sjögren-szindróma	Vasospasticus eltérések
Kevert kötőszöveti betegség (MCTD)	Migrén vagy vascularis fejfájás
Rheumatoid arthritis	Prinzmetal angina
Takayasu-arteritis	Malignus betegségek
Óriássejtes arteritis	Petefészekrák
Thromboangiitis obliterans (Buerger-kór)	Lymphoma
Primer biliaris cirrhosis	Infekciók
Artériák betegsége	Parvovírus B19
Thoracic outlet szindróma	<i>Helicobacter pylori</i>
Atherosclerosis	Hematológiai betegségek
Microembolisatio	Krioglobulinok
Endokrin eltérések	Cryofibrinogenaemia
Carcinoid szindróma	Hidrogagglutininek
Pheochromocytoma	Paraproteinaemia
Hypothyroidismus	Polycytaemia
Kémiai anyagok, gyógyszerek	
Bleomycin, Vinblastin	
Polivinil-klorid	
Béta-blokkolók	
Ergot alkaloidok	
Methysergid	
Interferon-alfá, -béta	

túdőlváltozások [12]. A vizsgálat során provokációs tesztek is végezhetőek, mint például hidegexpozíció vagy lokális felmelegítés.

Bőrhőmérséklet-mérés

Az acralis bőrvérátáramlás a termoregulációban szerepet játszó extrém magas variabilitása és a normális értékek nagyfokú szórása miatt a bőrhőmérséklet reprodukálható mérése még standardizált külső körülmények között is igen nehéz. Egészséges erekkel rendelkező alanyoknál ismételt mérések során a variációs koefficiens körülbelül 30%-os. A hidegprovokációt követő újrafelmelegedési idő használható módszer. Újabban a hidegprovokációs teszttel kombinált kontaktlemez termográfát valid módszernek tekintik a Raynaud-szindróma diagnosztikájában [13].

Az ujjak vérnyomásának mérése

Az arteria radialis, arteria ulnaris, az ujjartériák, valamint a tenyérív-artériák keringésének Doppler-ultrahanggal történő mérése szegmentális stenosisokról és

stricturákról adhat információt. A digitális artériák nyomásának mérésével felbecsülhető az átáramlás zavarának mértéke [14].

Kapillármikroszkópia

A körömrédő kapillárisainak vizsgálata fontos szerepet játszik a Raynaud-szindróma diagnosztikájában. Primer Raynaud-szindrómában a kapillárisok száma és mérete nem különbözik az egészségesek által mutatott képtől. Szekunder RP és főleg a scleroderma diagnózisa morfológiai kritériumokon alapszik: óriáskapillárisok, avascularis területek, bevérzések neoangiogenesisekkel. A „primer”-nek tekintett Raynaud-szindrómás betegek több mint 10%-ában az elváltozások már akkor láthatóak, amikor szisztémás sclerosisra utaló klinikai kép még nem alakult ki (1. ábra) [15].

Szerológiai vizsgálatok

A Raynaud-szindróma vizsgálatának standard programjához tartoznak a szerológiai vizsgálatok. Az antinukleáris antitestek vizsgálatának különleges szerepe van.

2. táblázat | Primer és szekunder Raynaud-szindróma elkülönítése

	Primer	Szekunder
Társult betegség	Nem	Igen
Jellemző életkor	Fiatal (<30)	30 év felett
Kapilláris morfológiai eltérés	Nincs	Van
Ellenanyagok	Negatív vagy alacsony titer	Gyakori
Vasospasmus	Gyakori	Ritka
Endothelsejt-aktiváció	Igen	Igen
Endotheliumkárosodás	Nem	Gyakori
Strukturális elzáródás	Nem	Igen
Ujjbegygangréna	Ritka	Gyakori
Adrenerg aktivitás	Magas	Magas
Kalcitonin génfüggő peptid	Alacsony	Alacsony

A következő paraméterek elemzése segíthet a pontos diagnózis felállításában: vérsajtsüllyedés, C-reaktív protein, vérkép, krioglobulinok, plazmaviszkozitás, antinukleáris antitestek, anti-DNS-antitestek, Scl-70, anti-centromer antitestek, reumafaktorok, hidegagglutininek, antifoszfolipidek.

Angiográfia

Egy ér elzáródását minden kétséget kizáróan csak angiográfiával igazolhatjuk, amely módszer pontosabb és biztosabb, mint bármilyen indirekt módszer. Információt kapunk egyúttal nemcsak a szűkület fokáról, hanem az értágulat és kompenzáció mértékéről is. A mérések objektivitására alapozva, az érkárosodás függvényében megvalósulhat a betegség súlyossági besorolása is, amely segítséget jelenthet az optimális terápia megválasztásában [16].

Kézperfúziós szcintigráfia

Tc^{99m}-mel jelzett perfúziós anyagok (DTPA, MDP, MIBI, HSA) intravénás beadását követően a kéz mikrocirkulációja jellemezhetővé válik. Raynaud-szindrómás betegek ujjainak mikrocirkulációja kifejezetten alacsonyabb, mint az egészségeseké. Primer Raynaud-szindrómás betegeknél az ujjak mikrokeringése általában szimmetrikusan csökkent, míg szekunder formában gyakoribb a változatos perfúziózavar, az ujjak keringése nem egyformán érintett (2. ábra) [17].

Lézer Doppler-flowmetria – lézerszkennelés

A lézer Doppler-flowmetria alkalmas a bőráramlás dinamikus mérésére. Egy ponton a teljes szöveti perfúzió kicsiny hányadát méri. Az újabban bevezetésre került lézerperfúziós képalkotó a vizsgált szöveti felszínt pont-ról pontra „letapogatja”, ezáltal létrehoz egy olyan

színekódolt kétdimenziós képet, amely a vizsgált terület szöveti perfúzióját jellemzi (3. ábra) [12, 18].

Gyakorlati megfontolások

A gyakorlatban a részletes anamnézis és az alapos klinikai vizsgálat az elsődleges. Laboratóriumi vizsgálatokként szükséges a vérsajtsüllyedés, vérkép, hematokrit- és thrombocytaszám, antinukleáris antitestek, hidegagglutininek, krioglobulinok meghatározása. Az ujjak mikrocirkulációjának megítélése alapvető úgy a diagnózis felállításához, a terápia megkezdése előtt az állapot rögzítéshez, mint a terápiás válasz megítéléséhez, valamint a prognózis becsléséhez. Amennyiben szekunder Raynaud-szindróma nem zárható ki, a beteget a továbbiakban az angiológusnak szorosan követni kell.

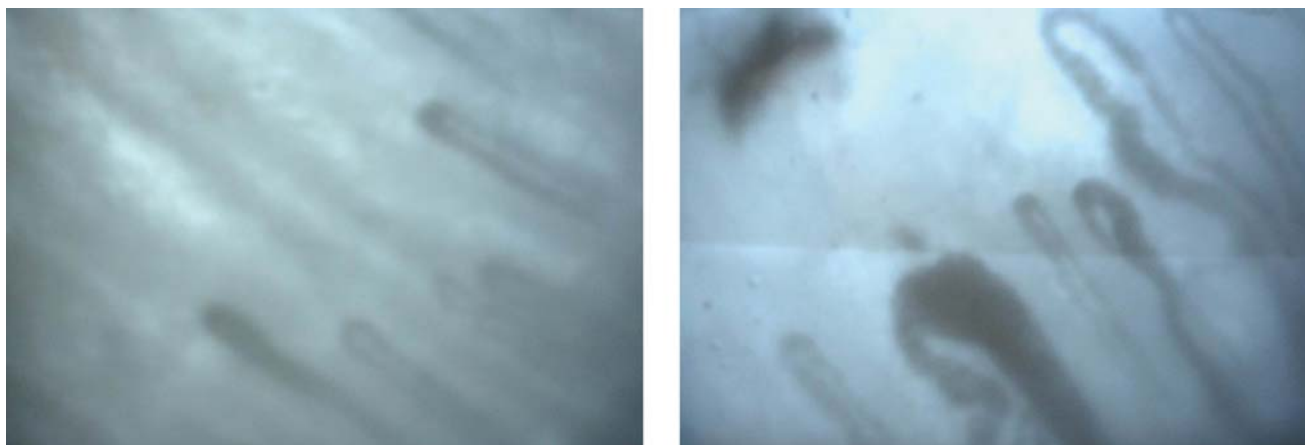
Differenciáldiagnózis

Számos más betegség is utánozhatja a Raynaud-jelenséget. Az acrocyanosis, amely fiatal nőket érint elsősorban, hideg hatására kialakuló lividitás az ujjak végein. De ez a jelenség nem jár együtt fájdalommal, és nincsenek jelen a Raynaud-jelenség más tünetei sem. Fagyás következtében létrejöhetnek az ujjakon olyan területek, amelyek kivörösödnek, fájdalmasan megduzzadnak, rajtuk kis ulceratiók is kialakulhatnak, amelyek a Raynaud-jelenség akár súlyos formáját is utánozhatják. De ezek az ulceratiók spontán gyógyulhatnak, ellentétben a Raynaud-betegség következtében létrejött fekélyekkel.

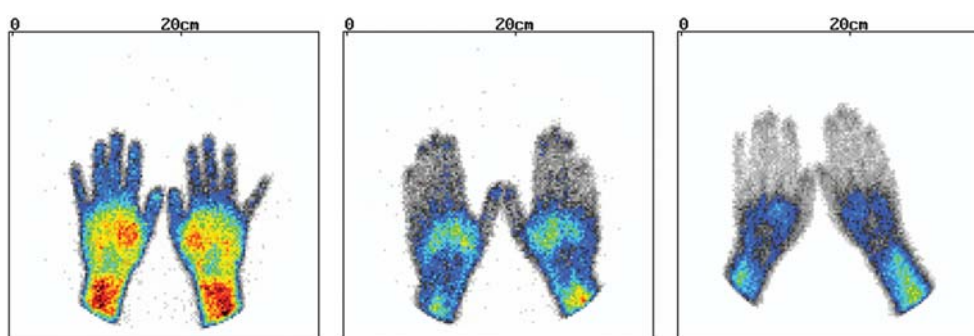
Terápia

Nem gyógyszeres kezelés

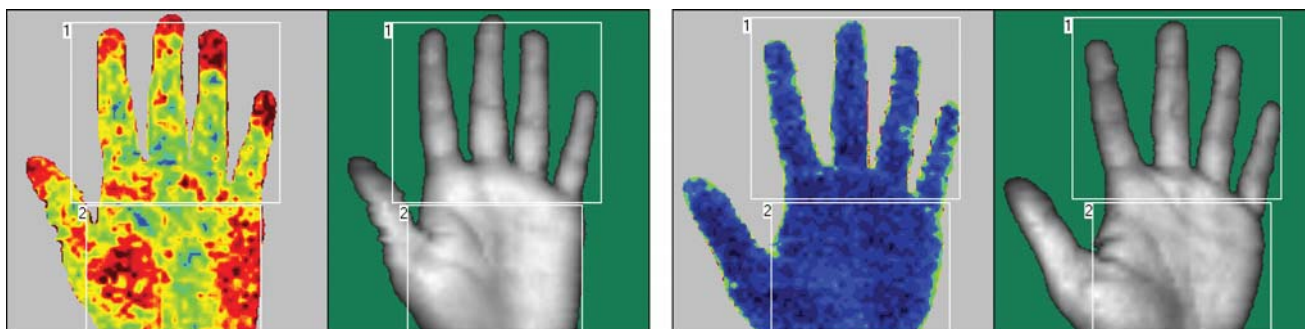
Az elsődleges szempont a betegek életmódváltását elérni. A betegeknek meg kell tanulniuk felismerni és elkerülni a kiváltó tényezőket, mint például a hirtelen



1. ábra | **Bal oldalon:** Normális kapillárisrajzolat a körömredőben: rendezett széli sorban egyszeres hurkú kapillárisok. **Jobb oldalon:** Sclerodermára jellemző kapillárismorfológia a körömredőben: óriáskapillárisok, avascularitas, extravasatio



2. ábra | **Bal oldalon:** Normális kéz perfúziós szcintigráfias képe. **Középen:** Primer Raynaud-szindróma kézperfúziós szcintigráfias képe: az ujjak keringése szimmetrikusan csökkent. **Jobb oldalon:** Szekunder Raynaud-szindróma kézperfúziós szcintigráfias képe: szegmentális keringészavar jelei



3. ábra | **Bal oldalon:** Egészséges egyén kezének lézerszenkeres képe. A világos foltok jobb vérellátású területet jelölnek. **Jobb oldalon:** Raynaud-szindrómás beteg kezének lézerszenkeres képe: az ujjak keringése a kézhátával megegyezően alacsony

hőmérséklet-ingadozást (hidegtől való védelem biztosítása, például kesztyű, réteges ruházat stb.), az ujjak sérülését és néhány gyógyszer alkalmazását [19]. A rohamokat provokálhatja például a sympathicomimetikumok (efedrin, szerotoninagonisták – mint a sumatriptan), amfetamin, bizonyos kemoterápiás szerek (bleomycin, cisplatin, carboplatin, vinblastin) vagy az ösztrogén szedése. Továbbá óvatosan kell alkalmazni a koffein- és ergotamintartalmú gyógyszereket, illetve a citokrom p450 CYP3A4 frakció inhibitorokat és makrolid antibiotikumokat, mert vasospasticus hatá-

suk lehet. Amennyiben a kísérő betegségek megengedik, lehetőleg kerülni kell e gyógyszerek használatát. Fontos felhívni betegeink figyelmét az egyéb súlyosbító tényezőkre, mint például a dohányzásra is, amelynek nikotintartama vasoconstrictív tulajdonságokkal bír [20].

Primer RP-ben hatásosak egyes táplálkozással bevitt többszörösen telítetlen zsírsavak, köztük az ómega-3-eicosapentaénsav és docosahexaénsav, amelyek gyulladáscsökkentő, antiarrhythmias, antithromboticus, valamint vasodilatator hatással is rendelkeznek.

A szekunder RP kezelésének első lépése, hogy fel-tárjuk az alapbetegséget és elkezdjük annak kezelését, amennyiben lehetséges. Idősebb betegeknél szükség lehet a szociális körülmények ellenőrzésére is.

Minden életkorban lényeges a megfelelő felvilágo-sító munka. A Raynaud-jelenség mint tünet megér-tetése a beteggel gyakran önmagában is csökkenti a rohamokat a betegségtől való félelem és szorongás megszüntetésével. A stressz kiváltotta tüneteknél a rela-xáció és az akupunktúrás technika ezért a kezelés hasz-nos része lehet.

Gyógyszeres kezelés

A Raynaud-roham súlyosságának és gyakoriságának csökkentése, az életminőség javítása, illetve a fekély, ischaemia és necrosis megelőzése céljából gyógyszeres kezelésre is szükség lehet. Kötelező a gyógyszeres ke-zelést elkezdeni, ha a beteg ujjain ulceratio vagy szöveti gangraena jelentkezik.

A Raynaud-szindrómában alkalmazott gyógyszerek legfőbb csoportját a *vasodilatátorok* képezik. Ezek a leginkább primer RP esetén hatékonyak.

Kalciumcsatorna-blokkolók: A Raynaud-jelenség ke-zelésére használt kalciumcsatorna-blokkolók még min-dig a leghatékonyabb és legszélesebb körben alkalma-zott szerek. A nifedipin (3×10–20 mg/nap) hatékonyan csökkenti a rohamok számát, a súlyosság függvényében 30–120 mg között változhat a napi adag. A hatásos dózis mértéke egyénenként eltérő. Amennyiben a be-tegek nem tolerálják a mellékhatásokat, az alacsony dó-zisú nifedipint más kalciumcsatorna-blokkolóval lehet kiegészíteni. A leggyakoribb mellékhatás az orthosta-ticus hypotensio, tachycardia, ödéma, fejfájás és obsti-patio. A kiegészítésként alkalmazott diltiazem (3×120 mg/nap), amlodipin (5–20 mg/nap), felodipin (5–20 mg/nap), lacidipin (2–4 mg/nap) és az isradipin (1,25–2,5 mg/nap) is javulást eredményeznek a rohamokban [11].

A nifedipinkezelést aspirin (100 mg/nap) is ki-egészítheti. A kezelés célja a thrombocytá tromboxán-A₂-szintézisének szelektív gátlása, ezáltal a thrombo-cytaaggregáció-gátlás.

Más vasodilatátorokkal kombinálva naponta kétszer vagy háromszor 400 mg pentoxyphyllin ajánlott, amely a vörösvértestek deformabilitását és így a kiserek oxi-génellátását fokozza. Mellékhatása lehet angina, ta-chyarrhythmia, nehézlégzés, hypotensio, ödéma, szá-j-szárazság, szorongás és zavartság.

A transdermalis nitrát (nitroglycerin) fontos a Ray-naud-jelenség kezelésében. Más vazoaktív gyógyszerek, direkt vasodilatátorok: minoxidil, nitroprusszid, hydra-lazin, papaverin, niacin hatékonyak lehetnek RP-ben, de használatukat korlátozza a gyakran társuló fejfájás és egy refrakter állapot kialakulásának lehetősége, amely a vasoconstrictiót fokozhatja.

Alfa-adrenerg-blokkolók: Hatásukat tekintve sympa-tholyticumok, amelyeket sikeresen alkalmaznak az RP kezelésében. Egyes gyógyszerek (reserpin, guanethidin, fenoxi-benzamin, indoramin, alfa-metildopa, phentola-min, tolazolin) noradrenalin és dihidroxi-fenil-alanin (DOPA) felszabadulását idézhetik elő, ezáltal orrvála-dékpangást, hányingert, emésztési panaszokat, letargiát és depressziót okoznak mellékhatásként. A prasosin nem okoz noradrenalinfelszabadulást, ezért ritka a reflaxtachycardia előfordulása alkalmazásakor. Három-szor 1–5 mg a javasolt napi dózisa. Leggyakoribb mel-lékhatása a hányinger, szédülés, fejfájás, álmatlanság, gyengeség, letargia, palpitatio és orthostaticus hypo-tensio.

Angiotenzinkonvertáló enzim (ACE – angiotensin con-verting enzim) gátlók és angiotenzinreceptor-blokkolók: a Raynaud-jelenség kezelésére elsősorban akkor aján-lottak, ha a kísérő betegség, például diabetes mellitus vagy a krónikus szívbetegség miatt egyébként is szük-séges az alkalmazása, bár effektivitásuk ellentmondásos [11]. Az ACE-gátlóktól (enalapril 5–10 mg) köhögést, valamint arteria renalis megbetegedés esetén veseelé-gtelenséget vagy malignus paroxysmalis hypertenziót okozó mellékhatásuk miatt kedvezőbb az angiotenzin-receptor-blokkolók alkalmazása (losartan 25–100 mg). Az utóbbi szerek leggyakoribb mellékhatása a fejfájás, szédülés, fáradtság és hasmenés.

Újabb terápiás lehetőséget jelent a *foszfodiészteráz-gátlók* alkalmazása. A sildenafil (napi 2×50 mg) sze-lektív ciklikus guanozin-monofoszfát- (cGMP-) gátló. Orrvadásékpangást és náthát követő fejfájás a leggya-koribb mellékhatásuk. A kutatások szerint a tadalafil biztonságosan alkalmazható, de nem minden esetben bizonyul hatékonynak [21].

A *nitrogén-monoxid (NO)* az RP új kezelési lehet-őségét jelentheti, például a NO-termelést generáló ké-miai anyagot tartalmazó gél alkalmazásával.

A *prostaglandinok* a leghatásosabb vasodilatátorok. Az intravénás iloprost (24 óra alatt 0,5–2,0 ng/kg/min) prosztaciklin- (PGI₂-) analóg az RP megfelelő kezelési módja. Ugyanakkor az orális iloprost, misoprostol, cica-prost és beraprost nem hatékony. A gyógyszer-csoport fejfájást, hányingert, hányást, kipirosodást, hasmenést és ischaemiát okoz mellékhatásként [22].

Rutinszerűen nem, de másodvonalbeli szerként megfontolandó *antikoagulálás* és *thrombolysis* alkalma-zása ischaemiás esemény akut fázisában (thrombosis, embolia). Raynaud-jelenség esetén fekély és thrombo-sis megjelenése indikálja aspirin (100 mg/nap), szöveti plazminogénaktivátor és kis molekulású heparin használatát.

További kezelési lehetőséget jelent a *szelektív szeroto-ninfevételt gátlók* csoportja (fluoxetin napi 20–40 mg), amelyek lehetséges mellékhatása letargia, álmatlanság, hányinger, hasmenés és tremor [11].

Újabb tanulmányok kimutatták az endothelin szere-pét az érbetegségek, szisztémás sclerosis, valamint RP

kialakulásában: hatékony vasoconstrictor, amely a vér-
edények falából szabadul fel. Ezáltal előtérbe került
az *endothelinreceptor-antagonisták* (bosentan) tanulmányozása, főleg az ujjak fekélyképződésével járó kóralapot esetén [23].

Kiegészítő kezelés: Nyomelemek (Se, Zn), illetve két-
naponta egy kapszula E-vitamin. Parenteralisan bevált a
három-négy havonta adott egy ampulla Trental, egy
ampulla RelaxilG és 400 mg magnézium-szulfátot tar-
talmazó infúziós kúra. Egy ciklus 10 infúzióból áll.

Műtéti kezelés

Súlyos, komplikált Raynaud-jelenség esetében, amikor
a gyógyszeres kezelés nem hatékony, a műtéti kezelés
marad. Gyógyszerre nem reagáló tünetek esetén, kriti-
kus ischaemiával vagy aktív ujjfekélyekkel rendelkező
szekunder RP-s betegeknél digitális *sympathectomia*
jöhet szóba a fibroticus rétegeket eltávolító nyitott
dekompresszió mellett [24]. Ideiglenes kémiai sympa-
thectomiát lokális, regionális vagy a cervicalis, lumbalis
szimpatikus ganglion érzéstelenítésével (lidocain, bu-
pivicaïn) végezhetjük. A cervicalis sympathectomia so-
rán szövődmenyként kialakulhat Horner-szindróma,
perzisztáló neuralgia, továbbá csökkent lokális bőriz-
adás, de a műtét endoszkópos megközelítéssel biz-
tonságossá tehető. A csontvelő *elektromos stimulálása*
és a kis dózisu lézerkezelés szintén a gyógyszeres keze-
lés hatástalansága, a tünetek romlása, illetve súlyos
komplikációk (atrophia, fekély) megjelenése esetén
indokolt. Az *ér rekonstrukciója* egy további lehetséges
műtéti megoldás, amely során az érintett elzáródott ér-
szakasz (leggyakrabban az arteria ulnaris) reszekcióját
követően graft interpositio alkalmazása történik.

A *jövő terápiájában* a molekuláris biológiai kutatá-
sok eredményei nagy jelentőséggel bírnak. Az igazán
nagy áttörés az RP kezelésében magának a kórfolya-
matnak a teljes megértésétől várható, addig a jelenlegi
terápia a nem specifikus vasodilatátorok alkalmazását
jelenti.

Irodalom

- [1] Heidrich, H.: Functional vascular diseases: Raynaud's syndrome, acrocyanosis and erythromelalgia. *Vasa*, 2010, 39, 33–41.
- [2] Lambova, S. N., Müller-Ladner, U.: The role of capillaroscopy in differentiation of primary and secondary Raynaud's phenomenon in rheumatic diseases: a review of the literature and two case reports. *Rheumatol. Int.*, 2009, 29, 1263–1271.
- [3] Herrick, A. L., van den Hoogen, F., Gabrielli, A., et al.: Modified-release sildenafil reduces Raynaud's phenomenon attack frequency in limited cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.*, 2011, 63, 775–782.
- [4] Rosato, E., Molinaro, I., Pisarri, S., et al.: Digital ulcers as an initial manifestation of systemic lupus erythematosus. *Intern. Med.*, 2011, 50, 767–769.
- [5] Hartmann, P., Mobokum, M., Schlattmann, P.: The association of Raynaud's syndrome with carpal tunnel syndrome: a meta-analysis. *Rheumatol. Int.*, 2011. Sep. 7. [Epub ahead of print.]
- [6] Bovenzi, M.: A longitudinal study of vibration white finger, cold response of digital arteries, and measures of daily vibration exposure. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 2010, 83, 259–272.
- [7] Purdie, G. L., Purdie, D. J., Harrison, A. A.: Raynaud's phenomenon in medical laboratory workers who work with solvents. *J. Rheumatol.*, 2011, 38, 1940–1946.
- [8] Cutolo, M., Pizzorni, C., Secchi, M. E., et al.: Capillaroscopy. *Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 2008, 22, 1093–1108.
- [9] Ngian, G. S., Sahbar, J., Wicks, I. P., et al.: Cardiovascular disease in systemic sclerosis – an emerging association? *Arthritis Res. Ther.*, 2011, 13, 237.
- [10] Herrick, A. L.: Pathogenesis of Raynaud's phenomenon. *Rheumatology (Oxford)*, 2005, 44, 587–596.
- [11] Chatterjee, S.: Management of Raynaud's phenomenon in the patient with connective tissue disease. *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.*, 2010, 12, 185–204.
- [12] Rosato, E., Molinaro, I., Rossi, C., et al.: The combination of laser Doppler perfusion imaging and photoplethysmography is useful in the characterization of scleroderma and primary Raynaud's phenomenon. *Scand. J. Rheumatol.*, 2011, 40, 292–298.
- [13] Salem, K. M., Baker, M., Hilliam, R. M., et al.: Analysis of re-warming curves in Raynaud's phenomenon of various aetiologies. *J. Hand Surg. Eur.*, 2009, 34, 621–626.
- [14] Bovenzi, M.: Finger systolic blood pressure indices for the diagnosis of vibration-induced white finger. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 2002, 75, 20–28.
- [15] Lambova, S. N., Müller-Ladner, U.: The specificity of capillaroscopic pattern in connective autoimmune diseases. A comparison with microvascular changes in diseases of social importance: arterial hypertension and diabetes mellitus. *Mod. Rheumatol.*, 2009, 19, 600–605.
- [16] Kim, Y. H., Ng, S. W., Seo, H. S., et al.: Classification of Raynaud's disease based on angiographic features. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.*, 2011, 64, 1503–1511.
- [17] Csiki, Z., Garai, I., Varga, J., et al.: Microcirculation of the fingers in Raynaud's syndrome 99mTc-DTPA imaging. *Nuklearmedizin*, 2005, 44, 29–32.
- [18] Csiki, Z., Garai, I., Shemirani, A. H., et al.: The effect of metoprolol alone and combined metoprolol-felodipin on the digital microcirculation of patients with primary Raynaud's syndrome. *Microvasc. Res.*, 2011, 82, 84–87.
- [19] García-Carrasco, M., Jiménez-Hernández, M., Escárcega, R. O., et al.: Treatment of Raynaud's phenomenon. *Autoimmun. Rev.*, 2008, 8, 62–68.
- [20] Bakst, R., Merola, J. E., Franks, A. G. Jr., et al.: Raynaud's phenomenon: pathogenesis and management. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2008, 59, 633–653.
- [21] Schiopu, E., Hsu, V. M., Impens, A. J., et al.: Randomized placebo-controlled crossover trial of tadalafil in Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. *J. Rheumatol.*, 2009, 36, 2264–2268.
- [22] Levien, T. L.: Advances in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Vasc. Health Risk. Manag.*, 2010, 6, 167–177.
- [23] Herrick, A. L.: Contemporary management of Raynaud's phenomenon and digital ischaemic complications. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2011, 23, 555–561.
- [24] Khan, M. I., Tariq, M., Rehman, A., et al.: Efficacy of cervicothoracic sympathectomy versus conservative management in patients suffering from incapacitating Raynaud's syndrome after frost bite. *J. Ayub Med. Coll. Abbottabad*, 2008, 20, 21–24.

(Csiki Zoltán dr.,
Debrecen, Móricz Zs. krt. 22., 4032
e-mail: csikiz@gmail.com)