

# Raynaud-szindróma, 2024

Fábián Balázs dr. ■ Csiki Zoltán dr.

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Magatartástudományi Intézet, Debrecen

Összefoglaló közleményünkben áttekintjük a Raynaud-szindrómával kapcsolatos azon legújabb eredményeket, amelyek a 2011-ben közzétett áttekintésünk óta eltelt 13 évben megjelentek. Bemutatjuk a kórkép fő jellemzőit, diagnosztikai és terápiás lehetőségeit. Az összefoglalóban külön hangsúlyt fektetünk a kórképpel kapcsolatos releváns kérdésekre és tisztázatlan pontokra. Részletesen tárgyaljuk a téma további kutatási lehetőségeit, bízva abban, hogy inspirálni fogja a Raynaud-szindróma jobb megértését célzó vizsgálatokat.

Orv Hetil. 2024; 165(17): 643–651.

**Kulcsszavak:** Raynaud-szindróma, diagnózis, terápia

## Raynaud's syndrome, 2024

In this article, we review the latest findings of Raynaud's syndrome from the last 13 years after our previous paper published in 2011. We describe the main characteristics, the available diagnostic and therapeutic options of Raynaud's syndrome. In this review, we place particular emphasis on highlighting the open questions and unclear points of the topic. We discuss in great detail the available research options hoping to encourage future research to further understand Raynaud's syndrome.

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

Fábián B, Csiki Z. [Raynaud's syndrome, 2024]. Orv Hetil. 2024; 165(17): 643–651.

(Beérkezett: 2024. február 1.; elfogadva: 2024. február 29.)

### Rövidítés

NOS1 = neuronális nitrogén-oxid-szintáz

A Raynaud-szindróma a perifériás erek ismétlődő keringészavara, amely az érintett területek jellegzetes elszíneződésével jár [1]. A jelenség a leggyakrabban a kéz és a láb ujjain azonosítható, azonban gyakran nem említik, hogy egyéb területeken is megjelenhetnek a panaszok. Az orr, a fülek, de még a nyelv és a mellbimbók is érintettek lehetnek [2–5]. Ismert, hogy olyan, Raynaud-szindrómával társuló autoimmun kórképek esetén, mint például a szisztémás sclerosis [6], szexuális diszfunkciók is kialakulhatnak. A Raynaud-szindrómával kapcsolatban ilyen információ nem érhető el. Nem tisztázott, hogy a zavar miért jelenik meg egyes területeken, míg másokon nem. Feltételezhetjük, hogy több terület érintettsége súlyosabb állapotot jelöl.

A jelenlegi osztályozási rendszer szerint a Raynaud-szindróma primer vagy szekunder típusú lehet. Míg a másodlagos formában azonosítható egyéb társbetegség vagy más kiváltó ágens (*1. táblázat*), addig az elsődleges formában semmilyen más kórállapot vagy kiváltó ok nem

állapítható meg [1, 7, 8]. A két állapot megkülönböztető jegyeivel kapcsolatban több új eredményről is beszámolhatunk. A jelenség klinikai képében klasszikusan a bőr színének többstádiumú változását találjuk. A normális bőrszín először sápadtá válik a vasospasmus miatt. Amennyiben az elzáródás hosszabb ideig tart, a második stádiumban az érintett terület elkékül, a harmadik stádiumban pedig az érzékszervek megszűnésével vörössé válik [8]. E stádiumok szerepe a diagnosztizálás és a klasszifikáció során még vitatott. A szakirodalomban eddig olyan tendenciát látunk, amely szerint a hátról legalább két stádium (nem specifikált, hogy melyik kettő) jelenléte szükséges a Raynaud-szindróma diagnózisához [9]. A sápadás nélküli kékülés sokkal gyakoribb szisztémás sclerosisban, mint a szisztémás sclerosis nélkül diagnosztizált Raynaud-szindrómában, amíg a vörös szakasz jóval ritkább szisztémás sclerosisban [10, 11]. Egy új tanulmány szerint az ujjak színének csupán egyfázisú változása a vizsgált szisztémás sclerosisos betegek több mint felénél volt jelen [12]. Tisztázandó kérdés, hogy az érintett területek tartós elkékülése esetén (kizárólag egy stádium, például csak fehér vagy kék szín) még mindig adhatunk-e 'Raynaud-szindróma' diagnózist. Kérdéses továbbá az is,

1. táblázat | A másodlagos Raynaud-szindróma hátterében álló betegségek [1, 7, 8]

Immunológiai jelenségek	Scleroderma, szisztémás lupus erythematosus, dermatomyositis vagy polymyositis, Sjögren-szindróma, kevert kötőszöveti betegség, rheumatoid arthritis, Takayasu-arteritis, óriássejtes arteritis, thromboangiitis obliterans (Buerger-kór), primer biliaris cirrhosis
Artériák betegsége	„Thoracic outlet” szindróma, atherosclerosis, microembolisatio
Endokrin eltérések	Carcinoid szindróma, phaeochromocytoma, hypothyroidismus, hyperthyroidismus
Kémiai anyagok, gyógyszerek	Bleomicin, ciszplatin, vinblasztin, poli(vinil-klorid), béta-blokkolók, ergotalkaloidok, metiszergid, interferon-alfa, interferon-béta
Mechanikai ártalmak	Kéz-kar vibrációs szindróma, kéztálagút-szindróma, fagyás
Vasospasticus eltérések	Migrén vagy vascularis fejfájás, Prinzmetal-angina
Malignus betegségek	Petefészekrák, lymphoma
Infekciók	Parvovirus B19, <i>Helicobacter pylori</i> , cytomegalovirus, hepatitis B és C
Hematológiai betegségek	Krioglobulinok, cryofibrinogenaemia, hidegagglutininek, paraproteinaemia, polycythaemia

hogyan az elszíneződések mintázatai alapján érdemes-e klinikai fenotípusok azonosításában gondolkodni. Fontos lehet annak feltérképezése, hogy az elsődleges Raynaud-szindrómások esetén a detektálható fázisok száma előre jelezheti-e az elsődleges kórforma potenciálisan közeli másodlagossá válását.

## Epidemiológia

Az átlagpopulációban a Raynaud-szindróma prevalenciája körülbelül 5%, a különböző vizsgálatok azonban nagy eltéréseket találnak (2,1–22,4% között) [2]. A becslések közötti eltérések főként a diagnosztikus kritériumokra vonatkozó egységesség hiányából, az eltérő mérési módszerekből (kérdőívek, interjúk vagy színes ábrák) és a vizsgálat populációk (országos vizsgálat vagy specifikus minta – például egészségügyi alkalmazottak) közötti különbségekből fakad. Amíg nem születik egységes ajánlás a vizsgálati populációhoz illeszthető, egyezményes diagnosztikus kritériumok alapján kialakított, megbízható mérőeszközökről, addig a vizsgálatok prevalenciaadatakra vonatkozó eredményei nagy körültekintéssel kezelendők. Hazai vonatkozású, országosan reprezentatív felmérés még nem készült, így prevalencia- és incidenciamutatók nem állnak rendelkezésre. A szakirodalom elég egyértelműen foglal állást amellett, hogy a zavar a nők körében gyakrabban jelenik meg, mint a férfiaknál. Noha megemlítenéd, hogy a foglalkozásköri ártalmak (erőtel-

jesen rezgő munkaeszközök) okozta betegségekhez társuló Raynaud-szindróma inkább a férfiakat érinti [13]. Országos vizsgálatokban a Raynaud-szindróma prevalenciája az Amerikai Egyesült Államokban, Japánban és Franciaországban a nők körében 7,8%, 2,1% és 11,7%, míg a férfiaknál 5,8%, 1,1% és 6,3% volt [2, 14, 15]. Ezzel szemben saját vizsgálatunk [16] során ettől jóval nagyobb különbséggel talákoztunk. A Raynaud-szindróma-szakrendelésen megjelenő betegek köréből toboroztunk hosszabb időn át, és kifejezetten alacsony elutasítási arány (kevesebb mint 2%) mellett a 211 vizsgálati személy közül 183 nő (86,7%) és 28 férfi (13,3%) volt. A nők nagyobb arányú érintettsége a nemzetközi epidemiológiai vizsgálatokban és nagyobb reprezentációjuk oka a saját vizsgálatunkban nem egyértelmű. A legtöbb szerző az ösztrogén potenciálisan befolyásoló szerepét feltételezi az eltérés mögött [2]. Ennek a hipotézisnek a bizonyítása értékes további kutatási irány lehet.

## Családi halmozódás és genetika

Noha a Raynaud-szindróma esetén többször is megfigyeltek családi halmozódást, és az ikervizsgálatok is utaltak az öröklődés szerepére [17–20], a korábbi vizsgálatok nem jártak sikerrel a genetikai háttér azonosításában [21, 22]. Egy friss vizsgálatban azonban azt találták, hogy a *NOS1* gén polimorfizmusának egy variánsa összefüggést mutatott a Raynaud-szindrómával [23]. A vascularis reaktivitást szabályozó gének azonosítása hozzájárulhat a Raynaud-szindróma hátterében álló mechanizmusok feltárásához. A Raynaud-szindróma genetikai hátterének további vizsgálata, az eddigi eredmények megerősítése indokoltnak tekinthető.

## A hideg és a stressz szerepe

A Raynaud-szindróma kezdeti leírása óta ismert, hogy a panaszok két fő tényező – a hideg, illetve a pszichés stressz – hatására jelennek meg. A kutatások többségében azt találták, hogy a hidegebb éghajlatú régiókban a zavar gyakoribb [14, 24]. A hideg környezet és a tünetek súlyossága közötti kapcsolat azonban nem ilyen egyszerű, hanem jóval komplexebb. A korábbi tendenciákkal szemben egy új-zélandi vizsgálatban azt találták, hogy az ország melegebb területein a jelenség prevalenciája magasabb [25]. Egy klinikai vizsgálatban indiai és észak-amerikai, másodlagos Raynaud-szindrómával rendelkező betegek beszámolóit hasonlították össze. Az eredmények szerint a télen tapasztalt nehézségek nem különböztek nagyon, noha a két régió között több mint 20 °C-os különbség az átlagos középhőmérséklet tekintetében [26]. A saját vizsgálatunk során talákoztunk egy olyan elsődleges Raynaud-szindrómás beteggel, akinél a panaszok kifejezetten meleg hatására jöttek létre, illetve egy másik elsődleges Raynaud-szindrómás beteggel, akinél pusztán a hirtelen hőmérséklet-változás hatására – attól függetlenül, hogy a hőmérséklet nőtt vagy

csökkent – jelentek meg a tünetek [16]. A hideg hatásával kapcsolatos inkonzisztens eredmények további vizsgálatokat igényelnek.

Az erek vasoconstrictiója a hidegre adott megfelelő válasz a hőmérséklet-szabályozás során. Nagy arányú személyi eltérések vannak a vascularis reakciókészségben, úgyhogy minden embernél van egy pont, amelynél az erek ischaemiás tünetei megjelennek. Egyes szerzők szerint végső soron mindannyian képesek vagyunk produkálni a Raynaud-szindrómát kisebb vagy nagyobb mértékben [27], más szerzők pedig megkérdőjelezték a társbetegség nélküli Raynaud-szindróma létezési jogosultságát [28]. Érdekes kérdés, hogy egy alkati fokozott vascularis szenzitivitás hol és mikor különíthető el az elsődleges Raynaud-szindrómástól, melyik az a pont, amelynél már manifeszt szindrómáról beszélünk, és melyik, amelynél csak intenzív reakciókészségről. Az újabb vizsgálatok kiemelik, hogy a hideg környezet a Raynaud-szindróma minden formájában aggraviációs faktor, jelentéskülönbség lehet viszont a két típus hidegre adott válaszainak mintázatában. Az elsődleges Raynaud-szindrómában a legtöbbször erőteljes szezonális ingadozást találunk, azaz a hideg hónapok során a tünetek gyakoribbak, míg a másodlagos formában a panaszok egész évben gyakoriak [29, 30].

Noha a stressz hatását a panaszok létrejöttében minden közlemény kiemeli, és már a betegség első leírása során is felmerült, pontos szerepe a mai napig sem tisztázott egészen. Egy régebbi vizsgálatban a naplózattal módszerét alkalmazva azt találták a kutatók, hogy a vizsgálatban részt vevők az általuk feljegyzett 838 roham körülbelül egyharmadát érzelmi stresszhatás következményeként élték meg [31]. Ez alapján azt a következtetést vonhatjuk le, hogy bizonyos stresszhelyzetekben a distalis erek vasoconstrictiója jön létre, ahhoz hasonlóan, ahogy a hideg hatására is történik. A stresszhatás sokkal fontosabb tényezőnek tűnik elsődleges Raynaud-szindrómában a másodlagos kórfomához képest [32, 33]. Egyes vizsgálatokban azonban ellentétes eredményeket kaptak. Az egyik vizsgálatban stressz hatására Raynaud-szindrómás férfiak esetén a kéz véráramlása csökkent, miközben női betegek esetén nőtt [34]. Egy másik vizsgálatban stressz hatására egészséges személyeknél csökkent a véráramlás, míg Raynaud-szindrómával diagnosztizáltak esetén paradox módon a véráramlás növekedését figyelték meg [35]. Felmerül, hogy stresszreakció nem magyarázza-e azokat az eredményeket, amelyeknél nem várt módon a melegebb körülmények között több panaszról és magasabb prevalenciáról számoltak be. Feltételezhetjük, hogy a hideg (vagy akár a meleg) hatása önmagában is lehet stresszforrás, amely kiváltja a tüneteket. Kérdés azonban, hogy a meleg hatására létrejövő tünetek esetén még mindig Raynaud-szindrómáról beszélünk-e.

A korábbi kutatások laboratóriumi körülmények között gyakran vizsgálták a hidegre és/vagy stresszre megjelenő tüneteket. Az életvezetést és az életminőséget jelentősen befolyásolja a hideg hatására megjelenő pana-

szok prevenciója [36], kevés vizsgálat készült azonban, amely természetes környezetben, például naplózattal segítségével vizsgálná a tünetek megjelenését, okait és körülményeit. A korábbi vizsgálatok többsége nem mérte sem objektív (például napi középhőmérséklet), sem szubjektív (személyes beszámoló) módon a napi hőmérsékletet. A hideg és a stressz hatásának természetes helyzetben való követése (akár naplózattal, akár telefonos alkalmazás segítségével) és a hideggel kapcsolatos objektív és szubjektív tényezők együttes mérése izgalmas kutatási irány lehet.

## Testsúly

Újabb közlemények szerint a kis testsúly kockázati tényezője lehet a Raynaud-szindróma [37, 38]. Egy újabb vizsgálatban az anorexia nervosához társult Raynaud-szindróma a kevert kötőszöveti betegségekre jellemző kapillárismintázatot mutatott [39]. Egy nemrég készült kohorszvizsgálat eredményei szerint a kis testsúly és a nem szándékolt, gyors ütemű testsúlyvesztés a Raynaud-szindróma megnövekedett kockázatával jár együtt [40]. A klinikai gyakorlatban indokolt lehet a Raynaud-szindrómás betegek testsúlyát is figyelemmel kísérni.

## Diagnózisalkotás

A diagnózis felállítása fizikális, kapillármikroszkópos, képalkotó és immunológiai vizsgálatok alapján lehetséges. Az ellátás és a diagnózisalkotás fő kérdése az elsődleges és a másodlagos Raynaud-szindróma elkülönítése, illetve annak figyelemmel kísérése, hogy az elsődleges forma „átvált-e” másodlagos típusba, mivel a két eset különböző kezelést igényel. Közismert az a megfigyelés, amely szerint az elsődleges Raynaud-szindróma diagnózis után néhány évvel gyakran jelenik meg valamilyen más autoimmun kórkép, mely az alaptergység gyógyszerbeállítását igényli. Emiatt a szakirodalom éves kontrollvizsgálatot javasol [41]. A betegség súlyosságától függően a kapillármikroszkópos vizsgálat a diagnózisalkotás és a kontrollvizsgálat egyik fontos eleme. A kapillárisok mikroszkópos vizsgálata egyszerű, nem invazív vizsgálat. A körömágyi kapillárisokról ad képet, ami lehetővé teszi a mikrocirkuláció problémáinak korai azonosítását. A körömágy nál a kapillárisok a bőr felszínéhez közel helyezkednek el, így ezek mikroszkópos vizsgálata kiváló lehetőséget ad a morfológiai elváltozások azonosítására [42]. Az elsődleges Raynaud-szindróma esetén egészséges szerkezet látható. Ezzel szemben a másodlagos esetben óriáskapillárisok, a normál méretű kapillárisok számának csökkenése és a kapilláris szerkezet rendezetlensége azonosítható [43]. A kapillárisok mikroszkópos vizsgálatát az 'American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism' kiemelten ajánlja a Raynaud-szindróma azonosítására a szisztémás sclerosis diagnosztizálása során [44]. Az újabb kutatások felmérték, hogy pontosan hány ujjat érdemes vizsgálni a

megbízható diagnózishoz. Egyetlen ujj vizsgálata esetén a legjobb opció a bal kéz gyűrűsujjának vizsgálata volt (46,6%-os megbízhatóság), míg a kéz ujjainak vizsgálata a hüvelykujjak kihagyásával hozta a legjobb eredményt (74,6%-os megbízhatóság). A szerzők ajánlása szerint, amennyiben nem áll rendelkezésre elég idő nyolc ujj vizsgálatához, mindkét kéz gyűrűsujját érdemes megvizsgálni [45]. Az egészséges és a zavarok jeleit mutató állapotokat az 1. ábra szemlélteti.

Egy friss vizsgálat eredményei alapján a diagnózisalkotás során érdemes lehet az endothelialis sérülés markereit is figyelembe venni. A 2017. évi kutatás szerint az endothelialis sérülés markerei (szöveti plazminogénaktivátor és Von Willebrand-faktor) nagyobb értéket mutattak olyan Raynaud-szindrómás betegek esetében, akiknél később szisztémás sclerosis vagy más szisztémás autoimmun betegség alakult ki úgy, hogy abnormális eltérést nem lehetett azonosítani a kapillármikroszkópos vizsgálattal. A laboratóriumi vizsgálat eredményei kifejezetten azon betegek körében voltak szignifikánsan magasabbak, akiknél később szisztémás sclerosis alakult ki [46]. A széles körű klinikai alkalmazás előtt a vizsgálat következtetési megerősítést igényelnek.

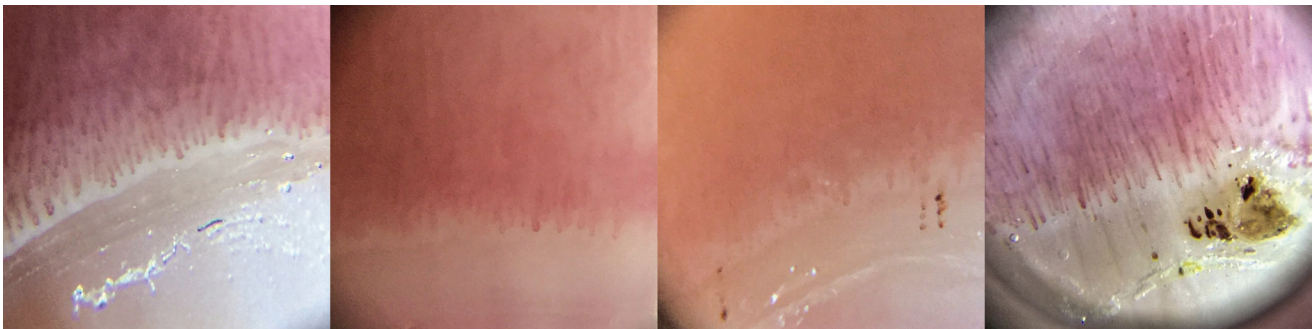
## Technikai és technológiai lehetőségek a diagnosztikában

A diagnózisalkotás kapcsán érdemes olyan újdonságokat is megemlíteni, amelyek a technológiai fejlődéssel kapcsolatosak. Egy újabb vizsgálatban algoritmust alkalmaztak a szisztémás sclerosis és a nem szisztémás sclerosis esetén kapillármikroszkóppal készült képek elkülönítésére. Ezután az algoritmus által készített elemzéseket összevetették a szakorvosok véleményével. A vizsgálat szerint az algoritmus eredményei nem különböztek jelentősen az orvosi szakvéleményektől; az algoritmus kiváló megbízhatósággal tudta megkülönböztetni a különböző képeket [47]. Újabban kiemelték a mobiltelefonnal készített termográfias felvételek előnyét a hagyományos eszközökkel szemben. Az okostelefonok elterjedésével és fejlődésével könnyen elérhetővé váltak olyan készülékek, amelyek már képesek termográfias felvételek készí-

tésére. A hagyományos diagnosztikus eszközökkel szemben az ilyen felvételeket készíteni képes mobiltelefonok előnye a könnyű hozzáférhetőség, a hordozhatóság és a kis költség. Az ilyen készülékek elterjedése továbbá lehetőséget ad a betegek számára is saját állapotuk rögzítésére, s ez követéssel vizsgálatok részévé válhat. Noha a telefontal készített mérés ugyanolyan megbízhatónak tűnt, mint a standard eszközös mérés, a szerzők javasolják további megbízhatósági vizsgálatok elvégzését [48]. Egy hasonló vizsgálatban okostelefonra adaptált dermatoszkópot és makrolencsét használtak a kapillárisok vizsgálatára. Mindkét eszköz könnyen, olcsón beszerezhető, és a vizsgálatban elfogadható eredményeket hoztak. A szerzők szerint az így készített képek és videofelvételek szűrésre lehetnek alkalmasak a már bevált diagnosztikus eszközök mellett [49].

## Az életminőség és mérése

Az életmód megváltoztatásának hatékonysága nagyban befolyásolja a Raynaud-szindróma súlyosságát [30], a legújabb vizsgálatok alapján pedig a Raynaud-szindróma jelentősen rontja a betegek életminőségét. A panaszok jelentős korlátozottságot és funkcióvesztést okoznak. A kéz ujjainak érintettsége esetén különösen problémás az ujjak merevsége, nehezen mozgathatósága, tárgyak elejtése, továbbá a csökkent funkcionalitás mellett az azonos feladatok elvégzése is több időt igényel. A zsi-badás, a fájdalom, a hideg végtagok és a fokozott érzékenység rányomja bélyegét a munkavégzésre, a közlekedésre és a szabadidős tevékenységekre is, továbbá az alvás minőségét is rontja. A betegség érzelmi distresszt okoz. A panaszok megjelenését és a gyógyulás reményét szorongás, frusztráció, kétségbeesés és a bizonytalanság érzése övezi. A test látható fizikai elváltozásai miatt a kórképet a testképpel való elégedetlenség jellemzi, és társas izolációhoz, szégyenérzethez vezethet. Folyamatos és nagy energiabefektetésre van szükség a panaszok megelőzéséhez, a hideg környezet elkerüléséhez a megjelent panaszok enyhítésére és a végtagok folyamatos melegen tartására [16, 33, 36, 50–52].



1. ábra | Az egészséges és a zavarok jeleit mutató állapotok. Balról jobbra haladva: egészséges kapillárisok; óriáskapillárisok; diffúz avascularitas és bevérzések; felszívódó mikrobevérzések sclerodermás betegben

Saját, 211 fős minta bevonásával végzett vizsgálatunk eredményei alapján azt mondhatjuk, hogy az életminőség szignifikánsan rosszabb azon betegek esetében, akik úgy tapasztalják, hogy a hideg és az érzelmek is befolyásolják a panaszokat. Emellett ha a betegség időtartama hosszabb, és a Raynaud-szindróma másodlagos típusa van jelen, az rosszabb fizikai állapottal és életminőséggel jár. A klinikailag jelentős szorongás és depressziós tünetek szignifikánsan gyakoribbak voltak másodlagos Raynaud-szindrómások körében, az érzelmi és hangulati élet ezen zavarai pedig együttjárást mutattak a rosszabb életminőséggel [16, 53]. Ezek alapján úgy tűnik, hogy a betegség előrehaladásával romlik a betegek fizikai állapota, életminősége, és ezzel párhuzamosan érzelmi és hangulati állapotuk is romlik. A betegségkarrier szempontjából a fizikai és a lélektani panaszok párhuzamos követése és kezelése indokoltnak tekinthető.

Az általános életminőséget mérő kérdőívvel szemben a kórállapotra specifikus kérdéseket tartalmazó kérdőívek jóval pontosabban tudják nyomon követni a betegek állapotát, így a klinikai gyakorlat és a kutatás számára is értékesebbek. Nem meglepő, hogy az utóbbi időben egyre nagyobb teret kapott a már elérhető angol nyelvű eszközök honosítása [54]. Noha számos betegség – például daganatos, reumatológiai vagy autoimmun betegségek – esetén a kórképhez illesztett specifikus kérdőíves mérési módszerek már hosszú évek óta rendelkezésre állnak, a Raynaud-szindróma esetén a panaszok önbevalláson alapuló kérdőíves mérésére kevés eszköz áll rendelkezésre. Az egyszerű naplővezetést, illetve a 'Raynaud's Condition Score'-t alkalmazták több alkalommal [33, 51], nem volt azonban olyan eszköz, amely alapos pszichometriai tesztelésen, validáláson esett volna át. Megbízható és validált kórképspecifikus kérdőívek hiányában nehéz a különböző kezelések hatékonyságának összehasonlítása és a változások pontos monitorozása. Friss vizsgálatok az objektív mérési módszerek (például perfúziós mérés) által nyert adatok és a betegek szóbeli beszámolóik között jelentős disszonanciát találtak [48, 55], ezért indokoltnak tekinthető olyan, szubjektív beszámolókon alapuló mérési módszerek kialakítása is, amelyek az objektív mérések mellett teljesebb képet adhatnak a betegek állapotáról. Korábbi vizsgálataink során [16, 36] kialakítottunk egy Raynaud-szindróma-specifikus életminőség-kérdőívet, amely elsődleges és másodlagos Raynaud-szindrómában is alkalmas a betegség súlyosságának és a mindennapokra kifejtett hatásának mérésére. A Raynaud Specifikus Életminőség Kérdőív 29 tétel segítségével öt fődimenzió – érzelmi teher, funkcióromlás, kontroll, társas jóllét és alvás – mentén méri az elsődleges vagy másodlagos Raynaud-szindrómával rendelkező betegek életminőségét. A tételeknél ötfokú skálán értékel a válaszadó (0 = nagyon jellemző és 5 = egyáltalán nem jellemző). A magasabb eredmény jobb betegség-specifikus életminőséget jelez. Saját vizsgálatunkkal egy időben kialakítottak egy másik mérőeszközt (Assessment of Systemic Sclerosis-Associated Raynaud's Phenomenon)

is, amely a szisztémás sclerosissal rendelkezők körében tapasztalt Raynaud-szindróma súlyosságát és hatását méri [56]. A kérdőív 27 tételes, és 10 tételes rövidített változata is létezik. Az eddigi tanulságok alapján kiváló megbízhatósággal és érvényességgel rendelkezik. Az eszköz hátránya, hogy csak olyan vizsgálatok számára ajánlható, amelyeknél a vizsgálati mintában a Raynaud-szindróma másodlagos, és szisztémás sclerosissal együtt van jelen. A betegek állapotának nyomon követésére további kiváló lehetőséget adhat olyan telefonos alkalmazás kifejlesztése, amelyben a betegek rögzíteni tudják, hogy a tüneteket egy nap alatt hány alkalommal tapasztalják, milyen a tünetek súlyossága, időtartama, milyen körülmények között és milyen kiváltó okok (például hideg vagy érzelmi állapot) mellett jöttek létre.

### Életvezetési tanácsadás

Mivel Raynaud-szindrómában a panaszok megjelenésének egyik fő kiváltó faktora a stressz, illetve a panaszok jelentős és tartós életviteli változtatások beiktatását és fenntartását igénylik, az életvezetési és pszichológiai tanácsadás, valamint a viselkedésterápiás módszerek alkalmazása relevánsnak tekinthető. Ennek ellenére nagyon kevés, módszertanilag jól kivitelezett (például kettős vak-, randomizált, kontrollcsoportot alkalmazó) terápiás hatékonyságvizsgálattal találkozhatunk. A vizsgálatok többsége az 1980–90-es években készült, és a leggyakrabban 'biofeedback' készülékeket alkalmaztak, amelyeket esetenként kombináltak autogén tréninggel. A vizsgálatok vegyes eredménnyel zárultak, és nem tekinthetők konkluzívnak [57, 58]. Annak ellenére, hogy a Raynaud-szindróma kezelésében az elsődleges az életvezetési tanácsadás, az utóbbi 10–20 évben nem történt olyan kutatás, amely pszichológiai szintű segítségnyújtás bármilyen módszerének hatékonyságát vizsgálta volna. Egy új áttekintő tanulmányban [58] számos fontos javaslatot tesznek a további vizsgálatok számára. Kiemelik: fontos, hogy a vizsgálat megfelelő konceptuális kerettel rendelkezzen, a legfrissebb diagnosztikus kritériumokat alkalmazzák, az elsődleges és a másodlagos kórforma külön legyen kezelve, objektív és szubjektív (például önkitaltós kérdőív) mérés egyaránt történjen, a vizsgálatvezető elvárásai ne befolyásolhassák az eredményt, és megfelelő elemszámú randomizált, kontrollált mintákkal történjen a vizsgálat. Véleményünk szerint olyan kombinált viselkedésterápiás beavatkozások lehetnek hatékonyak az életvezetési alkalmazkodás segítésére, amelyek az alapvető edukáción túl fizikai mozgással és relaxációval is támogatják a pszichológiai adaptációt és a stresszcsökkentést. Ilyen módszer lehet a gyógytorna, a jóga, a progresszív relaxáció, a 'mindfulness' alapú stresszcsökkentő programok és a kognitív viselkedésterápia betegséghez illesztett változatai. E módszerek betegséghez igazítását és hatékonyságuk tesztelését kifejezetten ajánljuk.

## Gyógyszeres kezelés

Az első vonalbeli életvezetési tanácsadás után a következő lépés a Raynaud-szindróma terápiájában a gyógyszeres kezelés. Ezt akkor érdemes megfontolni, ha a tünetek menedzselése nehéz, és a panaszok súlyos funkcióvesztéssel járnak. Az eddigi eredmények a Raynaud-szindróma típusától függetlenül egyik gyógyszeres kezelés hatékonyságát sem bizonyítják kielégítő módon. A vasodilatátorok közül a kalciumcsatorna-blokkolókkal kapcsolatban készült a legtöbb vizsgálat, a minimális hatékonyság mellett azonban számos, nehezen tolerálható mellékhatással jártak. Az eddigi vizsgálatok nagyon kis mintákat alkalmaztak, a panaszok mérésére nem használtak egyezményes mérési módszert, és nem mutattak fel semmilyen meggyőző bizonyítékot a vasodilatátorok alkalmazása mellett, amelyek egyes esetekben még káros mellékhatásokkal is jártak. A hatékonyságvizsgálatok mind gyenge vagy közepes eredményt hoztak, meglehetősen alacsony statisztikai megbízhatóság mellett. Egyes adatfeldolgozási módszerek mellett nem voltak hatékonyabbak a placebónál [59–61].

Az elmúlt 20 évben számos vizsgálat készült a botulin toxin hatékonyságával kapcsolatban. Ezt több áttekintő tanulmány kiértékelte [62–65]. A tanulmányok egybehangzó véleménye szerint a botulin toxin alkalmazása ígéretesnek tűnik, azonban nagy elemszámú, randomizált, placebokontrollált, kettős vak-, utánkövetéses vizsgálatok szükségesek a kezelés tényleges ajánlása előtt. Az összefoglalók kiemelik az injekciós kezelés pontos menetének (az injektlás helye, dózis, módszer, az ujjak és kezek száma) közlését és a vizsgálati személyek vizsgálat során történő lemorzsolódásának követését.

A kezelést illetően a gyógynövényalapú készítmények és specifikus ételek fogyasztása kapcsán tudunk újabb eredményekről beszámolni. A gyógynövényalapú készítmények manapság nagy népszerűségnek örvendenek. A levelekből, gyökerekből vagy virágokból kinyert aktív hatóanyagok közismertek a hagyományos kínai és indiai gyógyászatban. Egy friss tanulmányban 14 gyógynövényt alkalmazó vizsgálat eredményeit összegezték. Az összegzés szerint a gyógynövénykezelésben részesülő csoport tagjai kevesebb tünetet tapasztaltak, mint a kontrollcsoport, illetve a gyógynövényes és „nyugati” kezelésben egyszerre részesülők kevesebb panaszról számoltak be azokhoz képest, akik csak „nyugati” gyógyszeres kezelésben részesültek. A tanulmány kiemeli, hogy a gyógynövények használata biztonságos és hatékony választás lehet, az eredmények megerősítése azonban fontos lenne nem ázsiai populációban, placebokontrollált körülmények között [66]. Egy friss vizsgálat szerint Raynaud-szindrómások körében a nitrárgazdag cékla fogyasztása kedvező hatással járt a perifériás keringésre. Ennek valószínűleg az volt az oka, hogy a szervezetben való elérhetősége okán a nitrogén-monoxid pozitívan mediálta a vasodilatációs folyamatokat, és gyulladáscsökkentő hatással járt [67]. Egészséges felnőtt férfiak köré-

ben pedig céklalé fogyasztása mellett hidegérzést követően az ujjak hőmérséklete és a bőr vérkeringése hamarabb visszaállt a normális szintre [68]. A gyógynövényalapú készítmények és a specifikus diéta olyan kezelési módot ígér, amely költséghatékonyan és mellékhatásoktól mentesen segíthet a Raynaud-szindróma okozta panaszok kezelésében. Az alternatív terápiák eredményei még nem elég meggyőzőek, a hatékonyságvizsgálatok elvégzését viszont ajánlani tudjuk.

Ahogy korábban már említettük, az elsődleges Raynaud-szindróma mellett később megjelenhet egy társbetegség, és így már másodlagos Raynaud-szindrómáról beszélünk. Fontosnak tartjuk kiemelni, hogy a másodlagos kórfarmákban döntő az alapbetegség kezelése, a gyógyszeres kezelés beállításának ezen kell alapulnia. Az Európai Reumatológiai Tudományos Társaságok Szövetségének (European League Against Rheumatism) legújabb, 2017. évi ajánlása alapján a kalciumcsatorna-blokkolók tekinthetők a szisztémás sclerosis mellett diagnosztizált Raynaud-szindróma első vonalbeli kezelésének. A nemzetközi ajánlás kiemeli a dihidropiridin típusú kalciumantagonista nifedipin, illetve a foszfodiészteráz-5 típusú enzimgátló használatát, mivel hatékonyan csökkenthetik a panaszok megjelenésének gyakoriságát és azok súlyosságát. Amennyiben már jelentkeztek fekélyek, intravénás iloproszt alkalmazása segítheti a gyógyulást, és megelőzheti újabb fekélyek kialakulását [69]. E gyógyszerek hatékonyságának további, kettős vak-, randomizált és placebokontrollált vizsgálatát kifejezetten ajánlani tudjuk.

## Következtetés

Noha a Raynaud-szindróma leírása több mint 150 évvel ezelőtt történt, a tünetek patogenezise még mindig nem teljesen ismert, és kielégítően hatékony kezelési módszer sem áll rendelkezésre. Számos elmélet látott már napvilágot a Raynaud-szindróma patogenezisének azonosításával kapcsolatban, a Raynaud-szindróma kialakulásának oka azonban még nem ismert. A szakirodalmi állásfoglalás szerint a Raynaud-szindróma háttérében a genetikai, neuralis, hormonális, vascularis és intravascularis (például vérlemezke-aktiváció) faktorok komplex interakciói állhatnak. A súlyosabb esetekben alkalmazott gyógyszeres kezelés sok beteg számára kihívásokkal teli a mellékhatások miatt. A pontos patogenezis leírása és a leghatékonyabb kezelési módszer kialakítása még várat magára. Mivel a panaszok megjelenése pszichés stresszhez köthető, feltételezhetjük, hogy a patogenezisben is szerepet játszhatnak lélektani folyamatok. Így a pszichológiai szintű intervenciók (például stresszcsökkentés, fájdalomkezelés, kognitív viselkedésterápia, relaxáció, 'biofeedback') ellátásba történő integrációja nemcsak a panaszok okozta életminőség-csökkenés vagy negatív érzelmek kezelésében lehet hatékony, hanem potenciálisan a betegség előrehaladására vonatkozóan preventív hatású is lehet. Jelenlegi ismereteink alapján azt mondhatjuk, hogy a betegség megfelelő ellátása olyan komplex kezelési stratégiában

## 2. táblázat | Javaslatok a jövő kutatási irányvonalaira

- A Raynaud-szindróma kialakulása okának feltérképezése.
- A klasszifikáció és a diagnosztikus kritériumok tisztázását célzó vizsgálatok.
- A nemi különbségekkel kapcsolatos hipotézisek megerősítése.
- A genetikai hajlam feltárása a családi halmozódás és a gének vizsgálatán keresztül.
- A tüneteket kiváltó két fő tényező – a hideg és a stressz – befolyásoló szerepének pontosabb feltárása.
- A testsúly és a hirtelen súlyvesztés hatásának felmérése.
- Szűrésre és diagnosztikára potenciálisan alkalmas eszközök tesztelése.
- A már alkalmazott gyógyszeres és nem gyógyszeres kezelési módszerek hatékonyságának növelése és új kezelési módok vizsgálata.
- Elsődleges Raynaud-szindrómában a később megjelenő társuló betegségek előrejelzése és ezek megelőzési módjának kutatása.

képzhető el, amelynél a gyógyszeres kezelés és rendszeres kontrollvizsgálatok mellett az életvezetési tanácsadás és a pszichológiai támogatás is kiemelt szerepet kap. A 2011-ben megjelent közleményünk [1] óta eltelt 13 évben lezajlott vizsgálatok áttekintése alapján azt a következtetést vonhatjuk le, hogy számos olyan kérdés és feltáratlan pont van a diagnózisalkotást, az osztályozást és a kezelést illetően, amely további tudományos törekvést igényel. A legfontosabb kérdéseket és kutatási irányvonalakat a 2. táblázatban röviden összefoglaltuk. A jövő vizsgálatainak kivitelezését tekintve azt javasolhatjuk az eddigi vizsgálatok tanulsága alapján, hogy olyan további kutatások szükségesek, amelyek randomizált, kontrollált, kettős vak módszertani keretben, kielégítően nagy mintaelemszámmal dolgozva, megbízható objektív és szubjektív mérőeszközök együttes alkalmazása mellett vizsgálják a kutatási kérdéseket. Bízunk abban, hogy a Raynaud-szindróma legújabb eredményeit, aktuális tudományos kérdéseit és kutatási lehetőségeit összefoglaló közleményünk inspirál olyan vizsgálatokat, amelyek hozzájárulnak a Raynaud-szindrómás betegek kezelésében fennálló komplex feladatok megoldásához.

*Anyagi támogatás:* A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

*Szerzői munkamegosztás:* A téma felvetése: Cs. Z. Irodalomkutatás: F. B. Az eredeti kézirat szövegezése: F. B. Szakmai véleményezés: Cs. Z. A végleges kézirat elkészítése: Cs. Z., F. B. A cikk végleges változatát mindkét szerző elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekltségek:* A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

## Irodalom

- [1] Takáts A, Garai I, Papp G, et al. Raynaud's syndrome. [Raynaud-szindróma, 2011.] Orv Hetil. 2012; 153: 403–409. [Hungarian]
- [2] Garner R, Kumari R, Lanyon P, et al. Prevalence, risk factors and associations of primary Raynaud's phenomenon: systematic

- review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open* 2015; 5: e006389.
- [3] Pauling JD, Reilly E, Smith T, et al. Evolving symptom characteristics of Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis and their association with physician and patient-reported assessments of disease severity. *Arthritis Care Res.* 2019; 71: 1119–1126.
- [4] Grémain V, Richard L, Langlois V, et al. Raynaud's phenomenon of the tongue. *Joint Bone Spine* 2017; 84: 231.
- [5] Barrett ME, Heller MM, Stone HF, et al. Raynaud phenomenon of the nipple in breastfeeding mothers: an underdiagnosed cause of nipple pain. *JAMA Dermatol.* 2013; 149: 300–306.
- [6] Bruni C, Raja J, Denton CP, et al. The clinical relevance of sexual dysfunction in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2015; 14: 1111–1115.
- [7] Lis-Święty A. Recent advances in the workup and management of Raynaud phenomenon. *Pol Arch Intern Med.* 2019; 129: 798–808.
- [8] Hughes M, Herrick AL. Raynaud's phenomenon. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016; 30: 112–132.
- [9] Maverakis E, Patel F, Kronenberg DG, et al. International consensus criteria for the diagnosis of Raynaud's phenomenon. *J Autoimmun.* 2014; 48–49: 60–65.
- [10] Wollersheim H, Thien T. The diagnostic value of clinical signs and symptoms in patients with Raynaud's phenomenon. A cross-sectional study. *Neth J Med.* 1990; 37: 171–182. Erratum: *Neth J Med.* 1990; 37(5-6): 247.
- [11] Maricq HR, Weinrich MC. Diagnosis of Raynaud's phenomenon assisted by color charts. *J Rheumatol.* 1988; 15: 454–459.
- [12] Ingegnoli F, Gualtierotti R, Orenti A, et al. Uniphase blanching of the fingers, abnormal capillaroscopy in nonsymptomatic digits, and autoantibodies. Expanding options to increase the level of suspicion of connective tissue diseases beyond the classification of Raynaud's phenomenon. *J Immunol Res.* 2015; 2015: 371960.
- [13] Cordeiro RA, de Andrade RM. Raynaud's phenomenon in the occupational context. *Rev Assoc Med Bras.* 2019; 65: 1314–1320.
- [14] Maricq HR, Carpentier PH, Weinrich MC, et al. Geographic variation in the prevalence of Raynaud's phenomenon: a 5 region comparison. *J Rheumatol.* 1997; 24: 879–889.
- [15] Iwata H, Makimo S, Miyashita K. Prevalence of Raynaud's phenomenon in individuals not using vibrating tools. *Sangyo Igaku* 1987; 29: 500–503.
- [16] Fábíán B. They psychological aspects of Raynaud's disease. Doctoral thesis. [A Raynaud-betegség pszichológiai aspektusai. Doktori értekezés.] Debreceni Egyetem, Egészségtudományi Doktori Iskola, 2020. [Hungarian]
- [17] Freedman RR, Mayes MD. Familial aggregation of primary Raynaud's disease. *Arthritis Rheum.* 1996; 39: 1189–1191.
- [18] Jones GT, Herrick AL, Woodham SE, et al. Occurrence of Raynaud's phenomenon in children ages 12-15 years. Prevalence and association with other common symptoms. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 3518–3521.
- [19] Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis. A twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 3902–3912.
- [20] Hur YM, Chae JH, Chung KW, et al. Feeling of cold hands and feet is a highly heritable phenotype. *Twin Res Hum Genet.* 2012; 15: 166–169.
- [21] Shemirani AH, Szomják E, Balogh E, et al. Polymorphism of clotting factors in Hungarian patients with Raynaud's phenomenon. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2011; 22: 56–59.
- [22] Smyth AE, Hughes AE, Bruce IN, et al. A case-control study of candidate vasoactive mediator genes in primary Raynaud's phenomenon. *Rheumatology* 1999; 38: 1094–1098.

- [23] Munir S, Freidin MB, Brain S, et al. Association of Raynaud's phenomenon with a polymorphism in the *NOS1* gene. *PLoS ONE* 2018; 13: e0196279.
- [24] Plissonneau Duquene P, Pistorius MA, Pottier P, et al. Cold climate could be an etiologic factor involved in Raynaud's phenomenon physiopathology. Epidemiological investigation from 954 consultations in general practice. *Int Angiol.* 2015; 34: 467–474.
- [25] Purdie G, Harrison A, Purdie D. Prevalence of Raynaud's phenomenon in the adult New Zealand population. *N Z Med J.* 2009; 122: 55–62.
- [26] Pauling JD, Nagaraja V, Khanna D. Insight into the contrasting findings of therapeutic trials of digital ischaemic manifestations of systemic sclerosis. *Curr Treat Options Rheumatol.* 2019; 5: 85–103.
- [27] Hutchinson J. Raynaud's phenomena. *Med Press Circ.* 1901; 128: 403–405.
- [28] Hadler NM. "Primary Raynaud's" is not a disease or even a disorder; it's a trait. Editorial. *J Rheumatol.* 1998; 25: 2291–2294.
- [29] Sandqvist G, Wollmer P, Scheja A, et al. Raynaud's phenomenon and its impact on activities in daily life during one year of follow-up in early systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol.* 2018; 47: 206–209.
- [30] Pauling JD, Reilly E, Smith T, et al. Factors influencing Raynaud condition score diary outcomes in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2019; 46: 1326–1334.
- [31] Freedman RR, Lynn S, Ianni P. Behavioral assessment of Raynaud's disease. In: Keefe FJ, Blumenthal JA. (eds.) *Assessment strategies in behavioral medicine.* Grune and Stratton, New York, NY, 1982; pp. 99–130.
- [32] Hughes M, Snapir A, Wilkinson J, et al. Prediction and impact of attacks of Raynaud's phenomenon, as judged by patient perception. *Rheumatology (United Kingdom)* 2015; 54: 1443–1447.
- [33] Pauling JD, Saketkoo LA, Matucci-Cerinic M, et al. The patient experience of Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Rheumatol (United Kingdom)* 2019; 58: 18–26.
- [34] Cooke JP, Creager MA, Osmundson PJ, et al. Sex differences in control of cutaneous blood flow. *Circulation* 1990; 82: 1607–1615.
- [35] Martinez RM, Saponaro A, Dragagna G, et al. Cutaneous circulation in Raynaud's phenomenon during emotional stress. A morphological and functional study using capillaroscopy and laser-Doppler. *Int Angiol.* 1992; 11: 316–320.
- [36] Fábrián B, Csiki Z, Bugán A. Quality of life of patients with Raynaud's disease. [Raynaud-szindrómás betegek életminőségének jellemzői.] *Orv Hetil.* 2018; 159: 636–641. [Hungarian]
- [37] Yucel B, Uzum AK, Ozbey N, et al. Anorexia nervosa and Raynaud's phenomenon: a case report. *Int J Eat Disord.* 2007; 40: 242–252.
- [38] Sachs KV, Harnke B, Mehler PS, et al. Cardiovascular complications of anorexia nervosa: a systematic review. *Int J Eat Disord.* 2016; 49: 238–248.
- [39] De Martinis M, Sirufo MM, Ginaldi L. Raynaud's phenomenon and nailfold capillaroscopic findings in anorexia nervosa. *Curr Med Res Opin.* 2018; 34: 547–550.
- [40] Abdulle AE, Arends S, van Goor H, et al. Low body weight and involuntary weight loss are associated with Raynaud's phenomenon in both men and women. *Scand J Rheumatol.* 2021; 50: 153–160.
- [41] Bernero E, Sulli A, Ferrari G, et al. Prospective capillaroscopy-based study on transition from primary to secondary Raynaud's phenomenon: preliminary results. *Reumatismo* 2013; 65: 186–191.
- [42] Chojnowski MM, Felis-Giemza A, Olesińska M. Capillaroscopy. A role in modern rheumatology. *Reumatologia* 2016; 54: 67–72.
- [43] Lambova SN, Muller-Ladner U. Editorial. Nailfold capillaroscopy in rheumatology. *Curr Rheumatol Rev.* 2018; 14: 2–4.
- [44] Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2013; 65: 2737–2747.
- [45] Dinsdale G, Roberts C, Moore T, et al. Nailfold capillaroscopy – how many fingers should be examined to detect abnormality? *Rheumatology (Oxford)* 2019; 58: 284–288.
- [46] Gualtierotti R, Ingegnoli F, Griffini S, et al. Detection of early endothelial damage in patients with Raynaud's phenomenon. *Microvasc Res.* 2017; 113: 22–28.
- [47] Smith V, Vanhaecke A, Herrick AL, et al. Fast track algorithm. How to differentiate a "scleroderma pattern" from a "non-scleroderma pattern." *Autoimmun Rev.* 2019; 18: 102394.
- [48] Wilkinson JD, Leggett SA, Marjanovic EJ, et al. A multicenter study of the validity and reliability of responses to hand cold challenge as measured by laser speckle contrast imaging and thermography. Outcome measures for systemic sclerosis-related Raynaud's phenomenon. *Arthritis Rheumatol.* 2018; 70: 903–911.
- [49] Parker MJ, Oliffe MT, McGill NW. An evaluation of two novel capillaroscopy techniques in suspected scleroderma-spectrum disorders: a single-centre cross-sectional study. *Mod Rheumatol.* 2018; 28: 676–680.
- [50] Pauling JD, Domsic RT, Saketkoo LA, et al. Multinational qualitative research study exploring the patient experience of Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018; 70: 1373–1384.
- [51] Pauling JD, Frech TM, Hughes M, et al. Patient-reported outcome instruments for assessing Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis: a SCTC vascular working group report. *J Scleroderma Relat Disord.* 2018; 3: 249–252.
- [52] Taylor I, Silva I, Barreto S, et al. Raynaud's phenomenon impact on quotidian quality of life. *Int J Online Biomed Engin.* 2020; 16: 88–104.
- [53] Hajnal RK, Csatóri L, Fábrián B, et al. Factors determining the quality of life in patients with Raynaud's syndrome. [Az életminőséget meghatározó tényezők Raynaud-szindrómában.] *Orv Hetil.* 2022; 163: 1880–1885. [Hungarian]
- [54] Horváth L, Boncz I, Kívés Z, et al. Hungarian adaptation of the Peripheral Artery Disease Quality of Life questionnaire. [A perifériás verőérbetegség életminőségét vizsgáló angol nyelvű kérdőív magyar adaptálása.] *Orv Hetil.* 2020; 161: 2153–2161. [Hungarian]
- [55] Pauling JD, Shipley JA, Hart DJ, et al. Use of laser speckle contrast imaging to assess digital microvascular function in primary Raynaud phenomenon and systemic sclerosis. A comparison using the Raynaud condition score diary. *J Rheumatol.* 2015; 42: 1163–1168.
- [56] Pauling JD, Yu L, Frech TM, et al. Construct validity and reliability of the Assessment of Systemic Sclerosis-Associated Raynaud's Phenomenon (ASRAP) questionnaire. *Rheumatology (Oxford)* 2023; kead371.
- [57] Malenfant D, Catton M, Pope JE. The efficacy of complementary and alternative medicine in the treatment of Raynaud's phenomenon. A literature review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 791–795.
- [58] Daniels J, Pauling JD, Eccleston C. Behaviour change interventions for the management of Raynaud's phenomenon. A systematic literature review. *BMJ Open* 2018; 8: e024528.
- [59] Khouri C, Lepelley M, Bailly S, et al. Comparative efficacy and safety of treatments for secondary Raynaud's phenomenon. A systematic review and network meta-analysis of randomised trials. *Lancet Rheumatol.* 2019; 1: e237–e246.
- [60] Coskun Benlidayi I. What are the effects of vasodilators in patients with primary Raynaud's phenomenon? A Cochrane review summary with commentary. *Int J Rheum Dis.* 2022; 25: 232–235.



- [61] Su KY, Sharma M, Kim HJ, et al. Vasodilators for primary Raynaud's phenomenon. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021; 5: CD006687.
- [62] Cai R, Yi Z, Li T, et al. Botulinum toxin in the treatment of Raynaud phenomenon in patients with systemic sclerosis: a systematic review. *Chin Med J (Engl)* 2022; 135: 1133–1134.
- [63] Lawson O, Sisti A, Konofaos P. The use of botulinum toxin in Raynaud phenomenon: a comprehensive literature review. *Ann Plast Surg.* 2023; 91: 159–186.
- [64] Zhou Y, Yu Y, Bi S, et al. Botulinum toxins for the treatment of Raynaud phenomenon: a systematic review with meta-analysis. *J Clin Rheumatol.* 2023; 29: e92–e99.
- [65] Ennis D, Ahmad Z, Anderson MA, et al. Botulinum toxin in the management of primary and secondary Raynaud's phenomenon. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2021; 35: 101684.
- [66] Yu JS, Lee D, Hyun D, et al. Herbal medicines for cold hypersensitivity in the hands and feet: a systematic review and meta-analysis. *J Altern Complement Med.* 2018; 24: 1150–1158.
- [67] Shepherd AI, Costello JT, Bailey SJ, et al. "Beet" the cold: beetroot juice supplementation improves peripheral blood flow, endothelial function, and anti-inflammatory status in individuals with Raynaud's phenomenon. *J Appl Physiol.* 2019; 127: 1478–1490.
- [68] Wakabayashi H, Sugiyama K, Suzuki S, et al. Influence of acute beetroot juice supplementation on cold-induced vasodilation and fingertip rewarming. *Eur J Appl Physiol.* 2023; 123: 495–507.
- [69] Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 1327–1339.

(Fábián Balázs dr.,  
Debrecen, Móricz Zs. krt. 22., 4032  
e-mail: fabian.balazs@med.unideb.hu)

## MEGHÍVÓ



A Markusovszky Lajos Alapítvány Kuratóriuma és az Akadémiai Kiadó meghívja Önt az  
ORVOSI HETILAP

Szerkesztőbizottságának és Szerkesztőségének ez évi Markusovszky Lajos-emlékülésére, melyet

2024. május 24-én (pénteken) 11 órakor az Aesculap Akadémia konferenciatermében rendezünk.  
Cím: Budapest XI., Halmi u. 20–22. (Tétényi út 12–16. sarok). Előzetes regisztrálás nem szükséges.

### Program

**Dr. Tulassay Tivadar** professor emeritus, a Markusovszky Lajos Alapítvány kuratóriumának elnöke: *Üdvözlés*

**Dr. Papp Zoltán** professor emeritus, az Orvosi Hetilap főszerkesztője: *Megemlékezés Markusovszky Lajosról és főszerkesztői beszámoló a 2023-as évről*

**Az Orvosi Hetilap 2024. évi Markusovszky Lajos-emlékérem átadása**

**Markusovszky Lajos-emlékelőadás:**

**Dr. Darvas Katalin** professor emeritus: *Az aneszteziológia és intenzív terápia fejlődése az általános sebészet profiljain*

**Felkérések átadása az Orvosi Hetilap Szerkesztőbizottságába**

**Az Orvosi Hetilap 2024. évi Markusovszky Lajos-díjak átadása**  
az Orvosi Hetilapban 2023-ban megjelent legjobb dolgozatok szerzőinek

**A Dr. Fehér János emlékére Alapítvány-díj átadása**

**Dr. Réffy Balázs**, az Akadémiai Kiadó vezérigazgatója: *Zárógondolatok az Orvosi Hetilapról*

**Fogadás**



AKADÉMIAI KIADÓ