

Priporočila za odkrivanje in zdravljenje vazospastičnih motenj (Raynaudovega fenomena)

Recommendations for diagnosis and treatment of vasospastic disorders (Raynaud's phenomenon)

Janez Poklukar,¹ Martina Plešivčnik Novljan,² Mija Mulej,¹ Alojzija Hočevar,² Metka Prešeren Štrukelj,³ Matija Kozak⁴

Izvleček

V prispevku so predstavljena priporočila za obravnavo bolnikov od suma na vazospastični fenomen (Raynaudov fenomen) do diagnostičnih postopkov in zdravljenja pri primarni obliki bolezni. Priporočila so ovrednotena glede na rezultate raziskav tega področja.

Abstract

In the article diagnostic and therapeutic recommendations for the treatment of patients with suspected vasospastic disorders (Raynaud's phenomenon) are presented. All recommendations are evaluated according to evidence and general agreement.

¹ Splošna bolnišnica Jesenice, Jesenice

² Klinični oddelek za revmatologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana

³ Univerzitetni rehabilitacijski inštitut Republike Slovenije, Ljubljana

⁴ Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

Matija Kozak, e: matija.kozak@kclj.si

Ključne besede:

vazospazem; pobledevanje prstov na mrazu; cianoza

Key words:

spasm of the arteries; pallor of the digits when cold; cyanosis

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn. 2017; 86:553–61.

1. Uvod

Priporočila so napisana tako, da upoštevajo dosedanje izsledke raziskav s tega področja. Pri tem smo upoštevali vrednotenje teh raziskav, ki je predstavljeno v Tabeli 1.

2. Opredelitev

Raynaudov fenomen (RF) je pojav, ki ga označuje pretiran prehodni vazokonstriktorski odgovor digitalnih arterij, kožnih arteriol in arteriovenskih spojev ob stimulaciji simpatičnih živčnih vlaken kot odgovor na mraz, psihični stres ali druge vzroke. Gre za patološki odgovor žilne stene, predvsem endotela, neustrezno živčno kontrolo vazokonstrikcije in

vpliv različnih vazoaktivnih humoralnih snovi na žilno steno (1,2).

Kaže se kot izrazito ostro omejeno pobledevanje prstov rok ali nog, redkeje drugih aker ali prsnih bradavic. Če izolirano brez jasnega razloga nastopa samopobledevanje, govorimo o primarnem RF, če pa je pretiran vazokonstriktorski odgovor povezan s kakšnim bolezenskim stanjem, govorimo o sekundarnem RF.

3. Epidemiologija

Prevalenca RF se giblje med 3–5 %, in je precej višja pri mlajših ženskah. Večina (v 90 %) gre za primarni RF (3).

Prispelo: 19. 1. 2017
Sprejeto: 6. 11. 2017

DOI 10.6016/
ZdravVestn.2663

Priporočila so bila sprejeta na srečanju Združenja za žilne bolezni aprila 2014 in potrjena s strani Glavnega strokovnega odbora SZD novembra 2014, dopolnjena julija 2017.

Tabela 1: Vrednotenje priporočil.

Stopnja priporočila	
Stopnja I	Postopek ali zdravljenje je priporočeno.
Stopnja II	Mnenja o postopkih ali zdravljenju niso povsem zanesljiva – obstajajo tudi nasprotujoča si dejstva.
Stopnja II a	Koristnost je verjetnejša – smiselno je.
Stopnja II b	Koristnost je vprašljiva. Ni škode.
Stopnja III	Postopek ali zdravljenje je škodljivo.
Stopnja dokazov	
A	Številne randomizirane raziskave ali metaanalize.
B	Ena randomizirana ali več večjih nerandomiziranih raziskav.
C	Mnenje ekspertov ali rezultati manjših raziskav, podatki iz registrov.

RF pogosteje nastopa v nekaterih družinah (4,5).

4. Klinična slika in diagnosticiranje

RF se najpogosteje pojavlja na prstih rok, nekoliko redkejši je na prstih nog. Bolniki ga praviloma natančno opišejo. Značilni sta nenadno nastala ostro omejena bledica ali rahla pomodrelost prstov, ki so mrzli. Ishemično obdobje traja običajno do 20 minut, sledi rdečina prizadetega območja. Bledica kot znak skoraj popolne zapore kožnega obtoka, pomodrelost kot znak tkivne hipoksije in rdečina kot znak ponovne tkivne prekrvitve skupaj tvorijo tribarvni odgovor, ki pa ni obvezen. Napad se začne običajno na enem prstu in se lahko razširi na vse prste obeh rok. Večkrat je izvzet palec. Pobledevanje lahko spremljajo zmanjšan občutek za dotik, mravljinčenje, bolečina. V anamnezi najdemo pogosto sprožilne dejavnike – mraz ali premik s toplega na mrzlo, draženje simpatičnega živčevja (čustveni stres) (6,7). Pri sekundarnem RF je klinična slika obsežnejša, odvisna od spremljajoče bolezni. Izstopajo predvsem ishemične poškodbe –

nekroze tkiva na prizadetih akrah. RF je klinično dobro opredeljen. Pri postavitvi diagnoze je ključna anamneza (7).

Diagnozo RF postavimo klinično. Nedavno so predlagali nova merila za postavitve diagnoze RF (Tabela 2) (8). Postavitve diagnoze je tristopenjska. Izpolnjeni morajo biti vsi trije koraki:

Priporočilo 1	IB
Kadar gre pri osebi za značilno, ponavljajoče se pobledevanje omejenega področja prstov – aker, ki ga sproži sprememba temperature, čustveni stres ali drug vzrok, gre za Raynaudov fenomen.	

Ker pa se potek in zdravljenje primarnega in sekundarnega RF razlikujeta, je treba ugotoviti, ali gre za primarni ali sekundarni RF.

Primarni RF se običajno prične med 15. in 30. letom starosti, pogostejši je pri ženskah in se lahko pojavi pri več članih iste družine (5). Za primarni RF so značilni simetrični ali obojestranski napadi omejenega pobledevanja aker – najpogosteje prstov rok. Bolniki nimajo bolezni, ki so značilne za sekundarni RF,

lahko pa imajo pridružene bolezni, kot so arterijska hipertenzija, ateroskleroza s srčno-žilnimi boleznimi, sladkorna bolezen. Te bolezni lahko poslabšajo napade. Težave so znosne in se lahko ponavljajo več let. Pri tem praviloma ne pride do ishemične poškodbe tkiva (9,10).

Sekundarni RF je lahko prisoten pri različnih boleznih, ki vplivajo na uravnavanje krvnega obtoka v perifernih arterijah, najpogosteje v prstih rok. Sekundarni RF je pogostejši pri moških, večkrat nastopi v kasnejšem starostnem obdobju (po 40. letu). Napadi so pogosti, večkrat asimetrični in včasih prizadenejo tudi del telesa proksimalno od prstov. Sekundarni RF lahko povzroči ishemično okvaro tkiv, ki se kaže z vdolbinicami na konicah prstov, razjedami ali celo s suho gangreno. Pogosto so ob pojavu

RF že prisotni znaki ali simptomi bolezni, ki jo RF spremlja, lahko pa je RF prvi bolezenski znak. Sekundarni RF se najpogosteje pojavlja pri sistemskih vezivnotkivnih boleznih (SVTB), posebej pri sistemski sklerozi, sistemskem lupusu eritematozusu, mešani vezivnotkivni bolezni, Sjögrenovem sindromu ter vnetnih miopatijah (7,11).

Spremlja lahko tudi:

- periferne arterijske obtočne motnje (spremembe zaradi ateroskleroze, embolije, trombangiitisa obliterans, vaskulitisa, sindroma torakalnega izhoda (*thoracic outlet* sindrom));
- vibracijsko bolezen in druge poškodbe (omrzline, sindrom obtolčenega hipotenarja (sindrom *hypohenar hammer*));
- učinke nekaterih zdravil (bleomicina, amfetaminov, zaviralcev receptorjev beta, klonidina, ergotamina, interferona alfa, metizergida, vinblastina, narkotikov, estrogena);
- izpostavljenost vinilkloridom, kokaínu, nikotinu;
- krvne bolezni (bolezen hladnih aglutininov, krioglobulinemijo, kriofibrinogenemijo, paraproteinemijo, policitemijo);
- Lymsko boreliozo;
- sindrom POEMS;
- nekatera psihična stanja (anoreksija nervoza, shizofrenija);
- nevrološke okvare (sindrom zapestnega prehoda);
- nekatere vrste raka;
- hipotirozo (7,11).

Tabela 2: Postavitev diagnoze RF.

1. korak:
Pritrdilen odgovor na presejalno vprašanje: Ali so vaši prsti neobičajno občutljivi na mraz?
2. korak:
Zaradi vazospazma pride do bifazične spremembe barve kože (pobleditve in pomodritve).
3. korak:
S točkovnikom za oceno tveganja dosežemo najmanj 3 od skupno 7 točk (3a–3g).
a) Napadov ne sproži le izpostavitve mrazu, ampak tudi drugi dejavniki (npr. čustveni stres).
b) Napadi prizadenejo obe roki, vendar ne nujno sočasno in ne nujno simetrično.
c) Napade lahko spremljata občutek omrtvelosti in mravljinčenja.
č) Spremenjena barva kože je ponavadi jasno, ostro razmejena od normalne kože.
d) Bolnik je napad slikovno dokumentiral in slika govori za RF.
e) Napadi lahko prizadenejo tudi druge dele telesa (nos, uhlje, stopala, prsne bradavice).
f) Pri vazospazmu pride do trifazne spremembe barve (pobleditev, pomodrelost in rdečina).

4.1. Objektivna diagnostika

Pri opredelitvi RF se uporabljajo različne preiskave za oceno pretokov oziroma prekrvitve, kot so: termografija, merjenje perfuzijskih tlakov, ultrazvočna preiskava žil, ocena pretoka z dopler-

skim laserjem, pletizmografske metode, merjenje temperature, merjenje tkivnega tlaka kisika, kapilaroskopska ocen pretokov, izotopska ocena pretokov, merjenje tlakov na prstih, digitalna subtrakcijska angiografija arterij prstov (11). Te preiskave lahko opravimo po provokacijskem testu z nadzorovanim hlajenjem (npr. 10-minutna hladna kopel pri 15 °C). Čeprav je provokacijski test s hlajenjem po mnenju nekaterih slabo ponovljiv, nespecifičen in tudi nestandardiziran (12), za bolnika pa neprijeten, kadar uporabljamo nižje temperature, se včasih še vedno uporablja kot preiskava, s katero objektiviziramo znižanje sistoličnega krvnega tlaka v digitalnih arterijah (7,11,13). Za postavitev diagnoze RF, ki je klinična, omenjene preiskave niso potrebne. Sekundarni RF spremlja najpogosteje SVTB. Odkrivanje teh bolezni je zato pomembno. Prisotnost protijedrnih avtoprotiteles (ANA) in/ali drugih avtoprotiteles ter patološke obnohtne kapilaroskopije kažejo v prid že obstoječi ali razvijajoči se SVTB. Patološka kapilaroskopija je boljši napovedni dejavnik za razvoj SVTB (47 %) kot pa zgolj prisotnost ANA (30 %) (9,14). Negativni izvid ANA pojava teh bolezni ne izključuje, zato je potrebno določiti še druge imunoserološke teste, specifične za bolezni, na katero sumimo (14).

Priporočilo 2

IB

Diagnozo primarnega RF postavimo na podlagi **že navedenih tristopenjskih meril za diagnozo RF, normalne obnohtne kapilaroskopije, kliničnega pregleda**, pri katerem ne najdemo znakov, značilnih za sekundarni vzrok (tkivna nekroza ali gangrena, sklerodaktilija, kalcinacije ali kožna fibroza), odsotnosti SVTB

in odsotnosti ANA ali pa prisotnosti teh protiteles samo v nizkem titru.

Glede na to, da je RF pogost in večinoma primaren (v 90 %), dostop do kapilaroskopije pa omejen, lahko postavimo diagnozo primarnega RF tudi brez opravljene kapilaroskopije, če smo z natančno anamnezo in kliničnim pregledom ovrgli sum na sekundarni RF. V teh primerih tudi ni potrebno opraviti drugih specifičnih testov in preiskav. Moramo pa bolnike s primarnim RF skrbno spremljati in izpeljati ustrezno diagnostiko takoj, ko posumimo na sekundarni RF. Zavedati se moramo, da 1–3 % bolnikov s primarnim RF na leto preide v sekundarni RF (in to najpogosteje v prvih 5 letih opazovanja). Pogosto se klinik odloči za določitev protijedrnih protiteles (ANA), vendar se moramo zavedati, da so ta protitelesa v nižjih titrih pogosto prisotna v splošni populaciji, odsotnost le-teh pa SVTB ne izključuje.

Priporočilo 3

IB

Diagnozo sekundarnega RF postavimo, če ima oseba znake bolezni, povezane s sekundarnim RF, ali ima patološko obnohtno kapilaroskopijo.

5. Zdravljenje

Zdravljenje RF lahko razdelimo na splošne ukrepe za omilitev napadov RF, specifično medikamentno vazodilatacijsko zdravljenje in specifično zdravljenje bolezni, povezanih s sekundarnim RF. Opis slednjega presega namen teh smernic.

Primarni RF so poskušali zdraviti na več različnih načinov in z različnimi učinkovinami. Vrednotenje učinkov iste-

ga zdravila se med posameznimi raziskavami večkrat razlikuje. Pri oceni uspešnosti zdravljenja dokazano pomembno vpliva placebo in pa najbrž tudi dejstvo, da noben ukrep ne vpliva na celotno populacijo bolnikov z RF, kar lahko verjetno razložimo s tem, da so mehanizmi, zaradi katerih nastopi vazokonstrikcija, pri različnih bolnikih različni.

5.1. Splošni ukrepi

Bolnik mora biti seznanjen z ukrepi za omilitev epizod RF. Izogibanje mrazu je najboljši ukrep, ki prepreči napad RF (11,15). V mrzlem okolju se je treba zaščititi s primerno obleko, ki mora zagotavljati primerno temperaturo celega telesa in ne samo rok. Pri zelo izraženih težavah priporočajo uporabo grelcev za roke in noge, smiselna je tudi telesna dejavnost (16). Zmanjšanje čustvenih napetosti in zaskrbljenosti je lahko učinkovito (17). Pomembna je opustitev kajenja in opustitev simpatikomimetičnih zdravil.

Splošni ukrepi običajno zadoščajo za zadovoljivo zdravljenje primarnega RF.

Priporočilo 4

Ila B

Raynaudov fenomen zdravimo z zaščito pred mrazom, spremembo obnašanja (zmanjšanje anksioznosti), opustitvijo zdravil, ki sprožajo napade, in opustitvijo kajenja.

Priporočilo 5

Ila B

Pri sekundarnem RF, ki povzroča pomembne težave, je treba zdraviti osnovno bolezen oziroma odstraniti povzročitelja RF.

6. Zdravila

Uporaba zdravil je smiselna, kadar splošni ukrepi niso zadovoljivi (7).

6.1. Vazodilatatorji

6.1.1. Kalcijevi antagonisti

Dihidropiridinski kalcijevi antagonisti, ki z zaviranjem kalcijevih kanalov povzročijo vazodilatacijo, so zdravilo izbire za zdravljenje RF (17). Učinkoviti so nifedipin, amlodipin, felodipin, nisoldipin in isradipin. Največ raziskav je narejenih z nifedipinom (10–20 mg tri do štirikrat dnevno) (18). Nifedipin se priporoča tudi za zdravljenje akutnih ishemičnih kriz. Dokazan je tudi učinek dolgodelujočih oblik nifedipina, ki je zaradi manj neželenih učinkov najbolj priporočljiv za trajno zdravljenje (7,17). Kadar bolnik dihidropiridinskih kalcijevih antagonistov ne prenaša, lahko predpišemo nedihidropiridinsko obliko zdravila (npr. diltiazem). Kalcijevi antagonisti omilijo število in intenzivnost napadov RF (20).

6.1.2. Prostaglandini

Prostaglandine so uporabljali v številnih raziskavah za zdravljenje hudih oblik RF z okvarami tkiva – razjedami. Pomemben je njihov vazodilatacijski učinek. Prostaglandin E₁ (PGE₁), čeprav je učinkovit v posameznih primerih, se v multicentrični kontrolirani raziskavi s placebom, ni izkazal (21). Prostaciklin (odmerek 7.5–10 ng/kg/min v trajanju 5 ur 3 dni zapored) (22) in analog prostaciklina – iloprost (0.5–2.0 ng/kg/min 6 ur 5 dni zapored) (23) sta bila učinkovita pri zdravljenju akutnih ishemičnih okvar. Dve randomizirani kontrolirani raziskavi sta pokazali, da je bil iloprost v primerjavi z nifedipinom le malenkost

učinkovitejši (24). Učinkovitost peroralnih oblik prostaglandinov je vprašljiva. Tako peroralni iloprost (25), kot cisa- prost (slednji preizkušan pri bolnikih s sekundarnim RF) (26) in beraprost (27), niso bili boljši od placeba v večjih raziskavah (28).

6.1.3. Nitrati

Neposredni vazodilatatorji (nitroglicerini, nitroprusid, hidralazin, niacin) niso učinkovitejši od kalcijevih antagonistov in jih v sistemski obliki ne uporabljamo, saj imajo tudi moteče stranske učinke (7). Čeprav ni trdnih dokazov o učinkovitosti se v primerih intolerance ali nedostopnosti zdravil prve in druge izbire priporoča kot lokalno zdravljenje, zdravljenje z nitroglicerinom (6mg/cm) (10). Verjetno je učinkovitejši nitrat v gelu kot v kremi (29).

6.1.4. Inhibitorji fosfodiesteraze 5

Inhibitorji fosfodiesteraze 5 so zdravila, ki zavrejo delovanje encima fosfodiesteraze 5 in s tem povzročijo vazodilatacijo (27). Sem sodijo sildenafil (50 mg 3-krat dnevno), tadalafil (20 mg dnevno) in vardenafil (10 mg 2-krat dnevno). Ta zdravila zmanjšujejo pogostnost in intenzivnost epizod RF, hkrati tudi izboljšujejo in pospešijo celjenje ishemičnih razjed (30-32).

6.2. Inhibitorji vazokonstrikcije

6.2.1. Antagonisti angiotenzinskih receptorjev

Losartan zmanjša pogostnost in jakost poslabšanja, tako da ga je Evropska liga proti revmatizmu (EULAR) uvrstila na seznam zdravil za zdravljenje RF, seveda kot alternativo kalcijevim antagonistom (33).

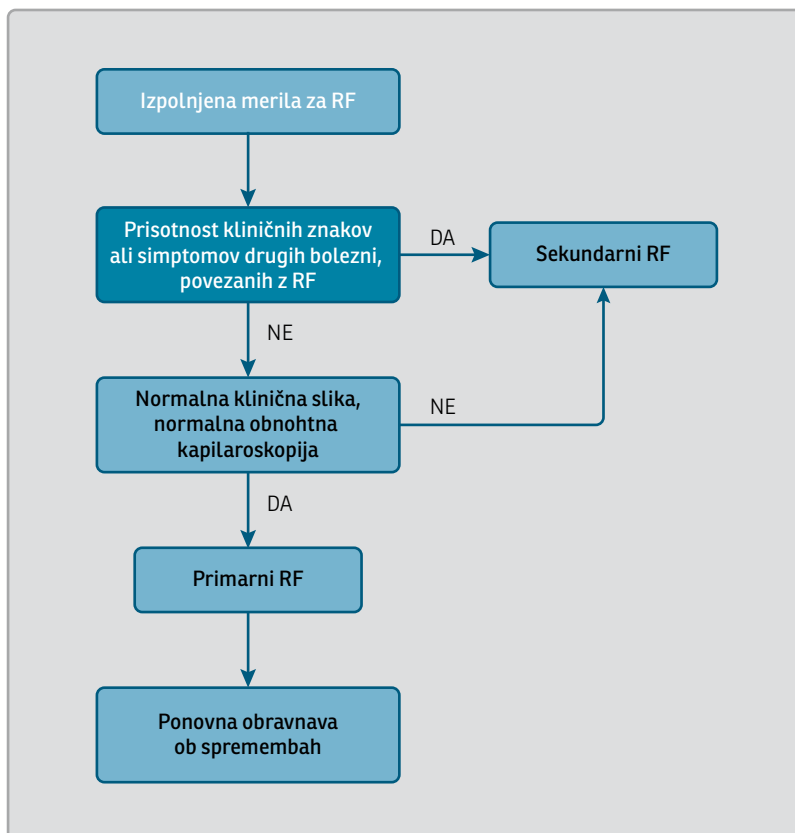
6.2.2. Antagonisti endotelinskih receptorjev

Zaviralci endotelinskih receptorjev ETa in ETb zavrejo učinek endotelina, ki je močan vazokonstriktor. V praksi se uporablja bosentan, ki je sintetični zaviralec obeh receptorjev. Pomembno zmanjša število novih razjed pri bolnikih s sekundarnim RF (29), tako da je EULAR priporočila uporabo zdravila, ko so simptomi, kljub zdravljenju s kalcijevimi antagonistami in prostaglandini, še vedno prisotni (34). Predvsem se uporablja za zdravljenje napredovalih oblik sekundarnega RF pri sistemski sklerozi (31).

6.3. Druga zdravila

6.3.1. Antitrombotična in antikoagulacijska zdravila

Pri hudih oblikah RF z okvaro tkiv priporočajo uporabo acetilsalicilne ki-



Slika 1: Diagnostični algoritem pri sumu na Raynaudov fenomen.

sline (80–150 mg/dan) (7), vendar trdnih dokazov za njeno koristnost pri zdravljenju RF ni (17). V akutnem obdobju bolezni priporočajo tudi kratkotrajno zdravljenje s heparinom (7). Pri bolnikih z dokazanim antifosfolipidnim sindromom in ishemijo prstov je indicirano zdravljenje s peroralnimi antikoagulacijskimi zdravili (7).

6.3.2. Statini

Statini ugodno delujejo na srčnožilni sistem preko različnih mehanizmov (in ne le preko učinka na krvne maščobe). Modulacija imunskega sistema, procesa fibroziranja, endotelne funkcije naj bi ugodno delovala tudi na simptomatiko RF. V manjši raziskavi je atorvastatin v primerjavi s placebom zmanjšal število razjed na prstih (16).

6.3.3. (Začasna) kemična simpatektomija

Začasno kemično simpatektomijo napravimo z lokalno infiltracijo lidokaina ali bupivakaina (brez adrenalina) ter vzpostavivijo digitalnega ali regionalnega (zapestje) bloka, ki prekine vazokonstrikcijo in zmanjša bolečine (4,7). Botulinum toksin A ravno tako pri lokalni infiltraciji povzroči začasno kemično simpatektomijo. Preliminarni pregledi študij, ki pa so še v teku, so dali vzpodbudne rezultate, vendar je potrebno počakati na dokončne analize (16).

7. Kirurške intervencije

7.1. Lumbalna in cervikalna simpatektomija

Lumbalno in cervikalno simpatektomijo so veliko uporabljali pred leti, vendar se zaradi slabih rezultatov dolgoročnega spremljanja ne priporočata več (16).

7.2. Lokalna simpatektomija

Lokalno simpatektomijo na prstih priporočajo, saj pospeši celjenje razjed na prstih in zmanjša število razjed, vendar le, kadar gre za hudo akutno ishemijo z okvaro tkiva, druge ukrepe pa smo izčrpali (7). Pri kronični ishemiji prstov je postopek neučinkovit (16).

7.3. Rekonstrukcija arterij

Mikrokirurška revaskularizacija roke in rekonstrukcija digitalnih arterij izboljšata prekrvavitev prstov in celjenje razjed (35,36).

7.4. Nekrektomija in amputacija

Pri kritični ishemiji prstov zgodnja nekrektomija lahko prepreči amputacijo. Kadar se razvije gangrena, je možna edino delna ali popolna amputacija prsta (11).

Priporočilo 6

Ila B

Če splošni ukrepi niso zadostni, uporabimo zdravila. Najustreznejši so kalcijevi antagonisti, med njimi nifedipin s podaljšanim delovanjem.

Priporočilo 7

Iib B

Pri terapevtski neodzivnosti ali intoleranci pri uporabi kalcijevih antagonistov dodamo ali uvedemo inhibitorje fosfodiesteraze 5 ali nitrat lokalno.

Priporočilo 8

Iib A

Pri bolnikih s hudo obliko RF z razjedami ali hudo ishemijo tkiva, ki že prejemajo optimalno vazodilatacijo

sko terapijo zdravil prvega izbora, je učinkovito kratkotrajno parenteralno zdravljenje s prostaciklinom ali njegovim analogom.

Priporočilo 9

IIb B

Pri hudih oblikah RF je, v kolikor ni zadržkov, smiselno zdravljenje z acetilsalicilno kislino, ob dokazanem antifosfolipidnem sindromu pa s peroralnimi antikoagulacijskimi zdravili.

Priporočilo 10

IIb B

Pri bolnikih s sekundarnim RF, ki imajo anamnezo razjed na prstih,

priporočamo, če ni zadržkov, trajno antiagregacijsko profilakso.

Priporočilo 11

IIb C

Pri bolnikih s kritično ishemijo prsta, pri katerih še ni učinkov zdravljenja z oralnimi ali lokalnimi vazodilatatorji, paranteralni prostaglandini pa niso takoj dostopni, priporočamo začasno kemično simpatektomijo z uporabo digitalnega ali regionalnega bloka (zapestje) z infiltracijo lidokaina ali bupivakaina (brez epinefrina).

Literatura

- Herrick AL. Pathogenesis of Raynaud's phenomenon. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 May;44(5):587-96.
- Huges M, Herrick AL. Raynaud's phenomenon. *Best Practice & Res Clin Rheum* 2016;30:112-32.
- Belch J. Raynaud's phenomenon. Mini-review. *Cardiovasc Res* 1997;33:25-30.
- Maricq HR, Carpentier PH, Weinrich MC, Keil JE, Palesch Y, Biro C, Vionnet-Fuasset M, Jiguet M, Valter I. Geographic variation in the prevalence of Raynaud's phenomenon: a 5 region comparison. *J Rheumatol* 1997;24:879-89.
- Freedman RR, Mayes MD. Familial aggregation of primary Raynaud's disease. *Arthritis Rheum* 1996;39:1189-91.
- Brown KM, Middaugh SJ, Haythornthwaite JA, Bielory L. The effects of stress, anxiety, and outdoor temperature on the frequency and severity of Raynaud's attacks. *J Behav Med* 2001;24:137-53.
- Wigley FM. Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med* 2002;347:1001-8.
- Maverakis E, Forum Patel F, Kronenberg D, Chung L, Fiorentino D, Allanore Y, et al. International Consensus Criteria for the Diagnosis of Raynaud's Phenomenon. *J Autoimmun* 2014;0:60-5.
- Spencer-Green G. Outcomes in primary Raynaud's phenomenon. *Arch Intern Med* 1998;158:595-600
- LeRoy EC, Medsger TA Jr. Raynaud's phenomenon: a proposal for classification. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10:485.
- Cleophas TJM, Niemeyer MG. Raynaud's syndrome, an enigma after 130 years. *Angiology* 1993;196-209.
- Landry GJ, Edwards JM, McLafferty RB, et al. Long-term outcome of Raynaud's syndrome in a prospectively analyzed patient cohort. *J Vasc Surg* 1996;23:76.
- Vayssairat M, Baudot N, Blaison N, Evenou P, Gilard M, Mathieu JF. Limitations of cold tests in Raynaud's diseases. *J Ml Vasc* 1990;15:82-5.
- Maricq HR, Jennings JR, Valter I, Frederick M, Thompson B, Smith EA, Hill R; Raynaud's treatment Study Investigators. Evaluation of treatment efficacy of Raynaud phenomenon by digital pressure response to cooling. *Vasc Med* 2000;5:135-40.
- Drug therapy for peripheral vascular disease. A national clinical guideline. Dosegljivo na :[http:// www. guideline.gov](http://www.guideline.gov)
- Goundry B, Bell L, Langtree M, Moorthy A. Diagnosis and management of Raynaud's phenomenon. *BMJ*. 2012 Feb 7;344:e289. doi: 10.1136/bmj.e289.
- Middaugh SJ, Haythornthwaite JA, Thompson B, Hill R, Brown KM, Freedman RR, Attanasio V, Jacob RG, Scheier M, Smith EA. The Raynaud's Treatment Study: biofeedback protocols and acquisition of temperature biofeedback skills. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2001;26:251-78.
- Thompson AE, Shea B, Welch V, Fenlon D, Pope JE. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1841-7.
- Thompson AE, Pope JE. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon: a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Feb;44(2):145-50

20. Ennis H1, Anderson ME, Wilkinson J, Herrick AL. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jan 30;1:CD002069. doi: 10.1002/14651858.CD002069.pub4.
21. Mohrland JS, Porter JM, Smith EA, Belch J, Simms MH. A multiclinic, placebo-controlled, double-blind study of prostaglandin Raynaud's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1985;44:754-60.
22. Belch JFF, Newman P, Drury JK, Capell H, Lieberman P, Forbes CD, Prentice CR. Intermittent epoprostenol (prostacyclin) infusion in patients with Raynaud's syndrome: a double-blind controlled trial. *Lancet* 1983;1:313-5.
23. Wigley FM, Wise RA, Seibold JR, McCloskey DA, Kujala G, Medsger TA Jr, Steen VD, Varga J, Jimenez S, Mayers M, et al. Intravenous iloprost treatment of Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Ann Intern Med* 1994;120:199-206.
24. Scorza R, Caronni M, Mascagni B, Berruti V, Bazzi S, Micaleff E. Effects of long-term cyclic iloprost therapy in systemic sclerosis of Raynaud's phenomenon: a randomized, controlled study. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:503-8.
25. Wigley FM, Korn JH, Csuka ME, Medsger TA Jr, Rothfield NF, Ellman M, Martin R, Collier DH, Weinstein A, Furst DE, Jimenez SA, Mayes MD, Merkel PA, Gruber B, Kaufman L, Varga J, Bell P, Kern J, Marrott P, White B, Simms RW, Phillips AC, Seibold JR. Oral iloprost treatment in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Arthritis Rheum.* 1998 Apr;41(4):670-7.
26. Pope J1, Fenlon D, Thompson A, Shea B, Furst D, Wells G, Silman A. Iloprost and cisaprost for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD000953.
27. Vayssairat M. Controlled multicenter double blind trial of an oral analog of prostacyclin in the treatment of primary Raynaud's phenomenon. French Microcirculation Society Multicentre Group for the Study of Vascular Acrosyndromes. *J Rheumatol.* 1996 Nov;23(11):1917-20.
28. Kowal-Bielecka O, Landewe R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L. ELUAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis* 2009;68:620-8.
29. Hummers LK1, Dugowson CE, Dechow FJ, Wise RA, Gregory J, Michalek J, Yenokyan G, McGready J, Wigley FM. A multi-centre, blinded, randomised, placebo-controlled, laboratory-based study of MQX-503, a novel topical gel formulation of nitroglycerine, in patients with Raynaud phenomenon. *Ann Rheum Dis.* 2013 Dec;72(12):1962-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201536. Epub 2012 Dec 25.
30. Herrick AL. Modified-release sildenafil reduces Raynaud's phenomenon attack frequency in limited cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2011;63:775-82.
31. Schioppa E, Vivien M, Impens A, Rothman J, McCloskey D, Wilson J, et al. Randomized placebo-controlled crossover trial of tadalafil in Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2009;36:2264-8.
32. Shenoy P, Kumar S, Lalan KJ, Choudhary C, Singh U, Misra R, et al. Efficacy of tadalafil in secondary Raynaud's phenomenon resistant to vasodilator therapy: a double-blind randomized cross-over trial. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:2420-8.
33. Dziadzio M, Denton CP, Smith R, Howell A, Blann A, Bowers E, et al. Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma. *Arthritis Rheum* 1999;42:2646-55.
34. Wigley F M. Clinical manifestation and diagnosis of Raynaud's phenomenon. 2012 UpToDate, www.uptodate.com.
35. Engelhart M. The effect of sympathetic blockade and cooling in Raynaud's phenomenon. *Clin Physiol* 1990;10:131.
36. Taylor MH, McFadden JA, Bolster MB, Silver RM. Ulnar artery involvement in systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol* 2002;29(1):102-6.