

Kakovost v zdravstvu/Quality in Health Service

SMERNICE ZA ODKRIVANJE IN ZDRAVLJENJE VAZOSPASTIČNIH MOTENJ (RAYNAUDOVEGA FENOMENA)*

GUIDELINES FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT OF VASOSPASTIC DISORDERS (RAYNAUD'S PHENOMENON)

Združenje za žilne bolezni SZD, delovna skupina za vazospastične motnje:

Matija Kozak¹, Marija Mulej², Metka Prešern-Štrukelj³

¹ Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

² Interni oddelek, Splošna bolnišnica Jesenice, Cesta maršala Tita 112, 4270 Jesenice

³ Inštitut za rehabilitacijo Republike Slovenije, Linhartova 51, 1000 Ljubljana

Opredelitev

Raynaudov fenomen (RF) je stanje, za katerega je značilen pretiran vazokonstriktorni odgovor žilja na mraz ali psihični stres, ki se kaže kot izrazito ostro omejeno pobledevanje prstov rok ali nog, redkeje pa drugih aker ali bradavic. Če pojav nastopa izolirano brez jasnega razloga, govorimo o primarnem (idiopatskem) RF. Če pa je pretiran vazokonstriktorni odgovor povezan s kakšnim bolezenskim stanjem, govorimo o sekundarnem RF. V literaturi uporabljajo predvsem izraz Raynaudov fenomen, ki ga delijo na primarnega in sekundarnega. Sekundarni RF pa imenujejo Raynaudov sindrom. Ponekod (tudi pri nas) uporabljajo izraz primarni in sekundarni Raynaudov sindrom (1). Srečamo pa tudi izraz Raynaudova bolezen (2). V smernicah bomo uporabljali le izraza primarni in sekundarni RF.

Epidemiologija

Pojavnost RF se giblje med 5 in 20%, odvisno od področja, in je precej večja pri mlajših ženskah. RF pogosteje nastopa v nekaterih družinah (3, 4).

Diagnostika

Klinična diagnostika

RF se najpogosteje pojavlja na prstih rok, nekaj redkejši je na prstih nog. Bolniki ga praviloma natančno opišejo. Značilni sta nenadno nastala ostro omejena bledica ali rahla pomodrost na prstih, ki so mrzli. Pogosto bledici sledi pomodrost prizadetih delov. Ishemično obdobje traja običajno do 20 minut, sledi rdečina prizadetega območja. Bledica, cianoza in rdečina predstavljajo skupaj tribarvni odgovor, ki pa ni obvezen. Napad 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 pogosto najdemo sprožilne dejavnike – mraz ali premik iz toplega v mrzlo, draženje simpa-

tika (čustveni stres) (5, 6). Predvsem pri sekundarnem RF pa je klinična slika obsežnejša, odvisna od spremljajoče bolezni. Izstopajo predvsem poškodbe – nekroze tkiva na prizadetih akrah.

Ključna za diagnozo je anamneza, saj značilna anamneza (glej zgoraj) potrdi diagnozo RF, ki je s klinično sliko tudi definirana. Brennan in sodelavci (7) so ovrednotili uporabo klinične slike v diagnostiki RF in ugotovili dobro ujemanje z drugimi preiskavami, hkrati pa so ovrednotili pomen kliničnih kriterijev pri postavitvi diagnoze RF, ki ga opredelimo kot:

- definitiven RF – kadar gre za ponavljajoče se, značilne spremembe v barvi kože,
- možen RF – kadar gre za enostranske spremembe v barvi in gluhost ali mravljinčenje ob izpostavljenosti mrazu,
- odsoten RF – brez barvnih sprememb ob izpostavljenosti mrazu.

Priporočilo:

Kadar gre pri osebi za značilno, ponavljajoče se pobledevanje omejenega področja prstov, ki ga sproži sprememba temperature ali čustveni stres, gre za Raynaudov fenomen.

(Stopnja priporočila: B)

Ker se potek in zdravljenje primarnega RF in sekundarnega RF razlikujeta, je pomembno ločevati tudi med njima. V razpredelnici 1 so navedeni kriteriji za postavitev diagnoze primarnega RF.

Razpr. 1. Kriteriji za postavitev diagnoze primarnega RF ob odsotnosti bolezni, ki so sicer povezane z RF (1, 6–8).

- Simetrični ali obojestranski obdobji napadi jasno omejenega pobledevanja kože, ki mu sledi rdečina oziroma normalizacija barve kože.
- Odsotnost periferne arterijske žilne bolezni.
- Odsotnost poškodbe tkiva.
- Negativen izvid kapilaroskopije obnohtja.
- Negativen izvid testiranja prisotnosti antinuklearnih protiteles (ANA), normalna sedimentacija eritrocitov.

* Smernice iz sklopa »Smernice za odkrivanje in zdravljenje najpogostejših žilnih bolezni«, ki so jih izdelale ekspertne skupine Združenja za žilne bolezni SZD, so bile predstavljene na letnem srečanju Združenja za žilne bolezni SZD v Šmarjeških Toplicah 14. in 15. maja 2004. Glavni strokovni svet jih je sprejel na svoji seji junija 2004.

Sekundarni RF lahko najdemo pri številnih zelo različnih boleznih, ki na različne načine vplivajo na normalno uravnavanje krvnega obtoka v perifernih arterijah – najpogosteje v prstih rok. Pojavlja se pri sistemskih vnetnih boleznih, kot sta sklerodermija in sistemski lupus eritematosus, spremlja pa tudi druge vezivne bolezni (mešana bolezen veziva, polimiozitis, dermatomiozitis, vaskulitis, Sjögrenov sindrom, neopredeljene bolezni in sindrom prekrivanja) (1, 6). Sekundarni RF lahko spremlja periferne arterijske obtočne motnje (ateroskleroza, embolije, trombangitis obliterans), vibracijsko bolezen in druge poškodbe (omrzline), učinke nekaterih zdravil (bleomicin, amfetamini, zaviralci receptorjev beta, klonidin, ergot, interferon alfa, metisergid, izpostavljenost vinilkloridom, vinblastin), krvne bolezni (bolezen hladnih aglutinonov, krioglobulinemija, kriofibrinogenemija, paraproteinemija, policitemija), lymfsko bolezen, nekatera psihična stanja (anoreksija nervosa, shizofrenija), nevrološke okvare (sindrom karpalnega kanala), nekatere rakave bolezni in hipotiroidizem (1, 6).

Sekundarni RF nastopi običajno po 40. letu, pogosteje pri moških. Epizode so boleče, pogostejše, včasih jih spremlja tudi nekroza tkiva oziroma huda ishemija. Napadi so asimetrični. Sočasno so prisotni simptomi ali znaki spremljajoče bolezni, ki jih lahko potrdimo tudi z laboratorijskimi preiskavami.

Priporočilo:

Pri osebi z RF je potrebno ugotoviti, ali gre za primarni ali sekundarni RF. Primarni RF izključimo, če ima oseba pozitiven izvid antinuklearnih protiteles, povečano sedimentacijo eritrocitov ali znake bolezni, povezanih s sekundarnim RF.

(Stopnja priporočila: C)

Objektivna diagnostika

Ker sekundarni RF najpogosteje spremlja sistemske bolezni veziva (predvsem sklerodermijo in lupus), je napomembnejše odkrivanje teh bolezni. Zato med kriterije za primarni RF sodijo tudi negativni izvidi seroloških preiskav (ANA), nizka sedimentacija in pa normalen izvid kapilaroskopije obnohtja. V primeru pozitivnih izvidov se nakazuje prisotnost vezivne bolezni. Patološki izvid obnohtne kapilaroskopije pri RF napoveduje kasnejši razvoj sistemske vnetne bolezni veziva (9), negativni izvid ANA pa pojav teh bolezni izključuje (10). V diagnostiki RF uporabljajo še druge objektivne diagnostične preiskave za oceno pretokov oziroma prekrvitve, kot so: termografija, merjenje perfuzijskih tlakov, ultrazvočna preiskava žil, ocena pretoka z doplersonim laserjem, pletizmografske metode, merjenje temperature, merjenje tkivnega tlaka kisika, kapilaroskopska ocena pretokov, izotopska ocena pretokov, merjenje tlakov na prstih, digitalna subtrakcijska angiografija arterij prstov (1). Vse te preiskave lahko uporabimo tudi po provokacijskem testu s standardiziranim hlajenjem (npr. hladna kopel 10 °C 10 minut). Uporaba hlajenja je po mnenju nekaterih slabo ponovljiva (11). Večina avtorjev pa meni, da je znižanje sistoličnega krvnega tlaka v arterijah prstov uporabno za objektivizacijo RF (1, 6, 12), čeprav za potrditev diagnoze zadošča že značilno bledenje ob hlajenju, ki to potrdi indirektno (1).

Zdravljenje

Zdravljenje bolezni, povezanih s sekundarnim RF, presega namen teh smernic, vendar pa ga je potrebno uvesti, saj vpliva na obsežnost težav pri RF (6). Pri zdravljenju RF so poizkušali

že več deset različnih načinov zdravljenja in učinkovin. Ovređnotenje učinkov istega zdravila se med posameznimi raziskavami večkrat razlikuje. Na razlago rezultatov zdravljenja vpliva dokazano pomemben vpliv placeba in pa najbrž tudi dejstvo, da noben ukrep ne vpliva na celotno populacijo bolnikov z RF, kar lahko verjetno razložimo s tem, da so okvare in mehanizmi, zaradi katerih nastopi vazokonstrikcija, pri različnih bolnikih lahko različni.

Splošni ukrepi

Izogibanje mrazu je najboljši ukrep, ki prepreči napad pri RF (1, 13). V mrzlem okolju se je treba zaščititi s primerno obleko, ki mora zagotavljati primerno temperaturo celega telesa in ne samo rok. Tudi ukrepi, ki zmanjšujejo čustveni stres in anksioznost, so koristni (14). Priporočljiva je opustitev kajenja in simpatikomimetičnih zdravil (5). Splošni ukrepi običajno zadoščajo za zadovoljivo zdravljenje primarnega RF. Zdravljenje s pomočjo »samoregulacije temperature« (trening biofeedback), ko bolnik poskuša spremeniti dejansko izmerjeno temperaturo prstov, se je v primerjalnih raziskavah izkazalo za delno učinkovito (14, 15), čeprav obstajajo tudi nasprotna poročila (16).

Priporočilo:

RF zdravimo z zaščito pred mrazom, spremembo obnašanja (zmanjšanje anksioznosti), opustitvijo zdravil, ki sprožajo napade.

(Stopnja priporočila: B/C)

Priporočilo:

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

(Stopnja priporočila: C)

Zdravila

Uporaba zdravil je smiselna, kadar splošni ukrepi niso zadovoljivi (6).

Kalcijevi antagonisti

Kalcijevi antagonisti so prvo zdravilo izbora za zdravljenje RF, kadar splošni ukrepi niso zadostni (17). Učinkoviti so nifedipin, amlodipin, diltiazem, felodipin, nisoldipin in isradipin. Največ raziskav je narejenih z nifedipinom (10–20 mg tri- do štirikrat dnevno). Nifedipin priporočajo tudi za zdravljenje akutnih ishemičnih kriz. Dokazan je tudi učinek dolgo delujočih oblik nifedipina, ki je zaradi manj stranskih učinkov najbolj priporočljiv za trajno zdravljenje (6, 14).

Vazodilatatorji

Direktni vazodilatatorji (nitroglicerina, nitroprusid, hidralazin, niacin) niso učinkovitejši od kalcijevih antagonistov in jih ne uporabljamo (6). Izjema je lokalno zdravljenje z nitroglicerinom, ki ga nekateri priporočajo kot dodatno zdravljenje, čeprav trdnih dokazov o učinkovitosti ni (6).

Ketanserina

Ketanserina – selektivni zaviralec 5-HT₂-serotoninskega receptorja – je učinkovit (v odmerku 40 mg trikrat dnevno) za zdravljenje primarnega in sekundarnega RF (18), vendar ga odsvetujejo zaradi stranskih učinkov (19).

Selektivni zaviralci privzema serotonina

Fluoksetin (odmerek 20–40 mg/dan) se je izkazal kot učinkovit (20).

Simpatikolitiki

V preteklosti so precej uporabljali rezerpin, ki pa so ga kljub dokazanemu učinku opustili zaradi sopojavaov. Iz te skupine zdravil je največ raziskav narejenih z uporabo prazosina, ki je učinkovit, vendar pa ga v zadnjih letih ne uporabljajo, ker naj bi njegov učinek sčasoma izginil (6).

Prostaglandini

Prostaglandine so uporabljali v številnih raziskavah za zdravljenje hudih oblik RF z okvarami tkiva – razjedami. Prostaglandin E1 (PGE1), čeprav 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 zaporednih dni) (23) pa sta bila učinkovita pri zdravljenju akutnih ishemičnih okvar.

V zadnjih letih so se pojavile tudi peroralne oblike prostaglandinov, katerih vloga v zdravljenju RF še ni jasna.

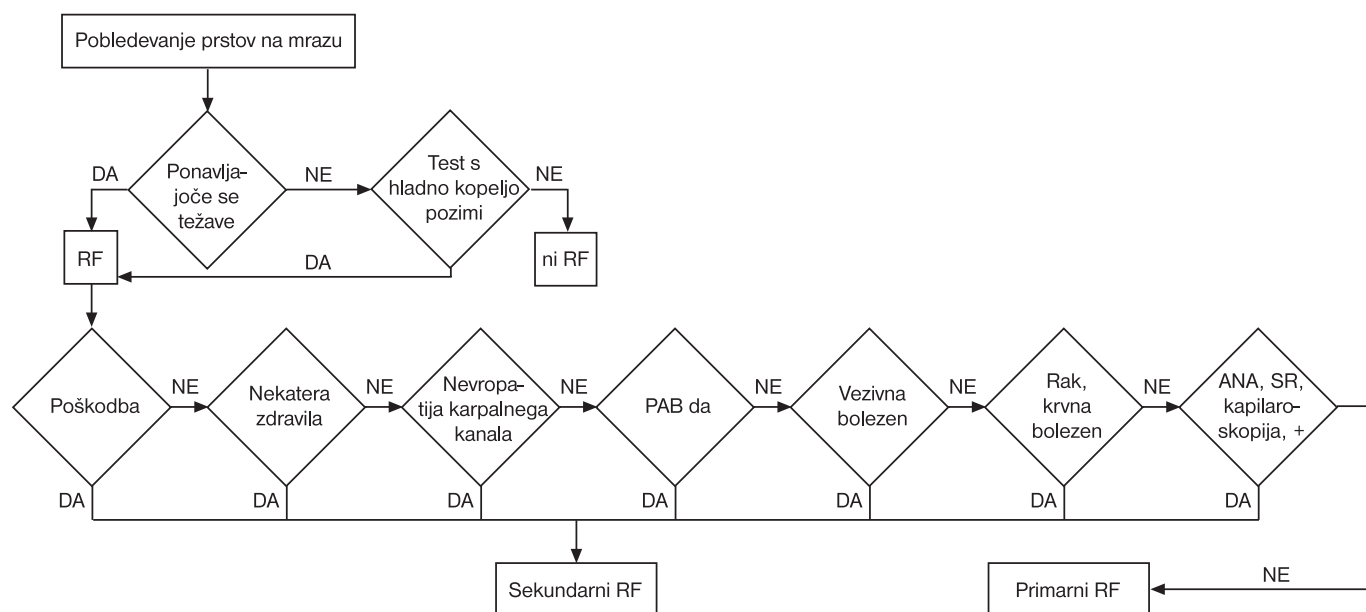
Antitrombotična in antikoagulacijska zdravila

Pri hudih oblikah RF z okvaro tkiv priporočajo uporabo aspirina (80 mg/dan) (6). V akutnem obdobju bolezni priporočajo tudi kratkotrajno zdravljenje s heparinom (6). Pri bolnikih z dokazanim antitfosfolipidnim sindromom in ishemijo prstov je smiselno zdravljenje s peroralnimi antikoagulacijskimi zdravili (6).

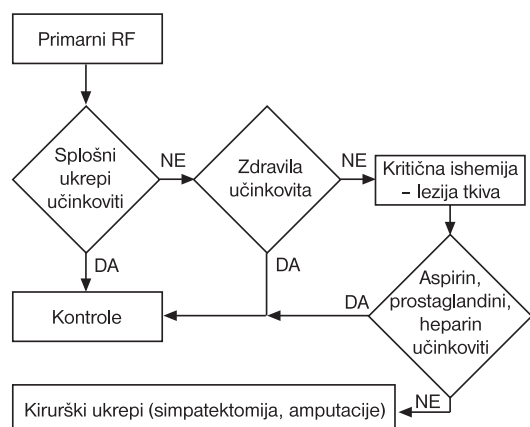
Simpatektomija

Lumbalno in cervikalno simpatektomijo so veliko uporabljali pred leti, sedaj pa sta skoraj opuščeni. Lokalno simpatektomijo na prstih priporočajo le izjemoma, kadar gre za hudo ishemijo z okvaro tkiva, druge ukrepe pa smo izčrpali (6).

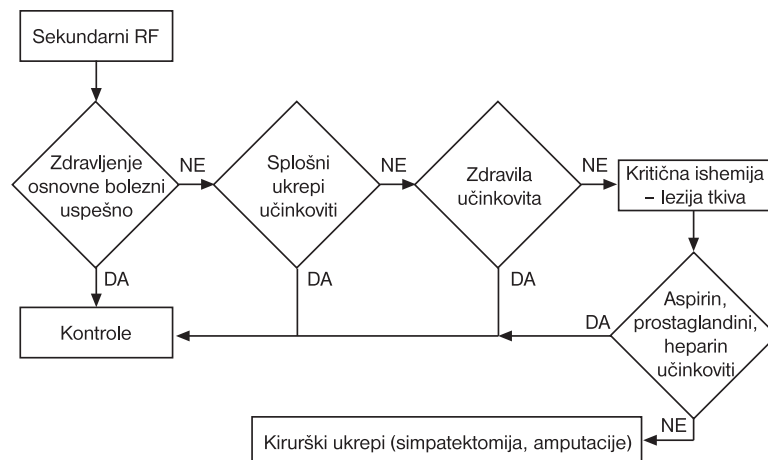
Diagnostična pot pri sumu na Raynaudov fenomen.



Terapevtski algoritem primarnega Raynaudovega fenomena.



Terapevtski algoritem sekundarnega Raynaudovega fenomena.



Priporočilo:

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

(Stopnja priporočila: A)

Če to ne zadošča, lahko uporabimo ketanserin, prazosin ali druge vazodilatatorje.

(Stopnja priporočila: A/A/C)

Priporočilo:

Pri hudih oblikah RF z razjedami ali nekrozo tkiva, ki je praviloma sekundarni, je učinkovito kratkotrajno parenteralno zdravljenje s prostaciklinom ali njegovim analogom.

(Stopnja priporočila: A)

Priporočilo:

Pri hudih oblikah RF je smiselno zdravljenje z aspirinom, ob dokazanem antifosfolipidnem sindromu pa uporaba peroralnih antikoagulacijskih zdravil.

(Stopnja priporočila: C)

Literatura

1. Cleophas TJM, Niemeyer MG. Raynaud's syndrome, an enigma after 130 years. *Angiology* 1993; 196-209.
2. Wigley FM. Raynaud's phenomenon. *Curr Opin Rheumatol* 1993; 5: 773-84.
3. 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.
4. Freedman RR, Mayes MD. Familial aggregation of primary Raynaud's disease. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1189-91.
5. 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.
6. Wigley FM. Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med* 2002; 347: 1001-8.
7. Brennan P, Silman A, Black C, Bernstein R, Coppock J, Maddison P, Sheeran T, Stevens C, Wollheim F. Validity and reliability of three methods used in the diagnosis of Raynaud's phenomenon. The UK Scleroderma Study Group. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 357-61.
8. Le Roy EC, Medsger TA. Raynaud's phenomenon: a proposal for classification. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10: 485-8.
9. Spencer-Green G. Outcomes in primary Raynaud's phenomenon. *Arch Intern Med* 1998; 158: 595-600.
10. Landry GJ, Edwards JM, McLafferty RB, Taylor LM, Porter JM. Long-term outcome of Raynaud's syndrome in a prospectively analyzed patient cohort. *J Vasc Surg* 1996; 23: 76-85.
11. Vayssairat M, Baudot N, Blaison N, Evenou P, Gilard M, Mathieu JF. Limitations of cold tests in Raynaud's diseases. *J Mal Vasc* 1990; 15: 82-5.
12. 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's phenomenon by digital pressure response to cooling. *Vasc Med* 2000; 5: 135-40.
13. Drug therapy for peripheral vascular disease. A national clinical guideline. Dosegljivo na: <http://www.guideline.gov>
14. 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.
15. Freedman RR, Iaani P, Wenig P. Behavioral treatment of Raynaud's disease. *J Consult Clin Psychol* 1983; 51: 539-49.
16. Raynaud's Treatment Study Investigators. Comparison of Sustained-Release Nifedipine and Temperature Biofeedback for Treatment of Primary Raynaud Phenomenon. Results From a Randomized Clinical Trial With 1-Year Follow-up. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1101-8.
17. Thompson AE, Shea B, Welch V, Fenlon D, Pope JE. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1841-7.
18. Coffman JD, Clement DL, Creager MA, Dormandy JA, Janssens MM, McDermid RJ, Murray GD, Nielsen SL. International study on Ketanserine in Raynaud's phenomenon. *Am J Med* 1989; 87: 264-8.
19. Wigley FM. Clinical manifestations and diagnosis of Raynaud's phenomenon. 2004 UpToDate, www.uptodate.com
20. Coleiro B, Marshall SE, Denton CP, Howell K, Blann A, Welsh KI, Black CM. Treatment of Raynaud's phenomenon with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. *Rheumatology* 2001; 40: 1038-43.
21. Mohrland JS, Porter JM, Smith EA, Belch J, Simms MH. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study of prostaglandin Raynaud's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1985; 44: 754-60.
22. Belch JJJ, 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.