

Raynaudův fenomén

Karetová D., Jenišová A.

II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN, Praha
přednosta prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.

SOUHRN

Raynaudův fenomén (RF) je onemocněním na podkladě paroxyzmálního vazospasmu periferních arteriol, který vede k hypoperfuzi tkáně. Vzniká nejčastěji na základě chladového či emočně stresového podnětu. Je provázen významnou bolestí a možným omezením funkce postižené části těla. Primární RF je charakteristický zvýšenou tendencí k vazospasmům na podkladě vyšší sympatikotonie, postihuje jinak zdravé mladší jedince a choroba může spontánně vyhasnout. U sekundárního RF je podkladem jiné, často systémové onemocnění (nejčastěji systémová sklerodermie a příbuzná onemocnění), projevy jsou těžší a mohou vést na základě navozených morfologických změn až ke vzniku ulcerací. Základem diagnostiky je typický klinický obraz. Pro sekundární formu svědčí průkaz autoprotilátek a abnormální kapilaroskopický nález. Léčba spočívá v režimových opatřeních, psychoterapii, případně podání vazodilancí z různých lékových skupin. Výrazně symptomatické jedince léčíme infuzemi s prostanoidy, případně sympatektomií.

Klíčová slova: Raynaudův fenomén – primární Raynaudův fenomén – sekundární Raynaudův fenomén – vazodilatační – sympatektomie

SUMMARY

Raynaud's Phenomenon

Raynaud's phenomenon (RF) is a disease based on paroxysmal vasospasm of peripheral arterioles, which leads to tissue hypoperfusion. It most often arises on the basis of cold or emotionally stressful stimulus. It is accompanied by significant pain and possible limitation of the function of the affected part of the body. Primary RF is characterized by an increased tendency to vasospasm on the basis of higher sympathetic tone, affects otherwise healthy younger individuals, and the disease can spontaneously disappear. In the case of secondary RF, the basis is another, often systemic, disease (most often systemic scleroderma and related diseases), the manifestations are more severe and can lead, on the basis of induced morphological changes, to ulceration. The basis of diagnosis is a typical clinical picture; evidence of autoantibodies and abnormal capillaroscopic findings are evidence for the secondary form. Treatment consists of regimen measures, psychotherapy, or the administration of vasodilators from various drug groups. Significantly symptomatic individuals are treated with prostanoid infusions or sympathectomy.

Key words: Raynaud's phenomenon – primary Raynaud's phenomenon – secondary Raynaud's phenomenon – vasodilatation – sympathectomy

Čes-slov Derm, 98, 2023, No. 6, p. 279–286

ÚVOD

Raynaudův fenomén (RF) byl popsán již roku 1862 Maurice Raynaudem. Jde o neadekvátní, přestřelenou vazokonstrikční reakci arteriol (ale i kutánních arteriovenózních spojek) na chlad a emoční stres. Kromě aker končetin může zasáhnout i jiná vaskulární povodí – například rty, ušní lalůčky, vzácně prsní bradavky nebo jazyk.

Většinu případů (80–90 %) tvoří pacienti s tzv. „primárním (idiopatickým) Raynaudovým fenoménem“ (dříve označení Raynaudova nemoc), u nichž není strukturální postižení digitálních tepen a kapilár. Sekundární Raynaudův fenomén zahrnuje širokou diferenciací

diagnostiku různých systémových nemocí, autoimunitních i jiných, případně je indukován léky nebo profesním zatížením rukou.

Tranzitorní vazospasmy zhoršují kvalitu života a u některých sekundárních forem může být ohrožena i vitalita hypoperfundovaných tkání. Mohou se totiž po prvotní fázi spasmů tvořit tepenné okluze a kapilární destrukce.

Prevalence primárního RF u žen není přesně známa, odhaduje se až na 10 %. Závisí na geografických, resp. klimatických podmínkách, faktorech zaměstnání, ostatních zevních vlivech a genetických faktorech. RF se vyskytuje až 4krát častěji u žen, často souvisí s nízkou hmotností těchto pacientek.

Prevalence v obecné populaci je nejčastěji uváděna mezi 3–5 % [2].

PATOGENEZE RAYNAUDOVA FENOMÉNU

Primární RF vykazuje častěji genetickou závislost a vyskytuje se běžně před 30. rokem věku. Hormony, zejména estrogény, jsou obviňovány z možnosti poruchy mikrocirkulace, a sice potenciací vazokonstrikce cestou alfa-adrenoreceptorů. RF, který vzniká po 40. roku věku, je suspektní ze sekundarity. U mužů může být i vazba na profesní zatížení končetin, případně aterosklerotické léze.

Přechodné vymizení krevního toku je zprostředkováno vaskulárně a neurálně. Dochází prvotně k funkčním změnám, případně poté ke strukturálním, které jsou provázeny abnormálními hladinami některých působků: např. vzestupem hladiny endotelinu-1, angiotenzinu II a angiopietinu-2. Kromě již uvedených činitelů může jít o nerovnováhu v působení řady dalších, které ovlivňující tvorbu cyklického adenosin monofosfátu, neurokininu A, substance P nebo silného vazokonstriktoru neuropeptidu Y.

V patogenezi RF se uvádí kromě zvýšené sympatické aktivity i možnost navýšení počtu receptorů pro endotelin, případně může jít o poruchu cévního tonu danou nedostatkem tvorby oxidu dusnatého nebo prostacyklinu. Aktivace trombocytů vede naopak ke zvýšené produkci vazokonstrikčně působících cytokinů. U Raynaudova fenoménu bylo také zjištěno nižší lokální uvolňování dilatačního neuropeptidu CGRP (Calcitonin Gene Related Peptide). Disproporce postižení ve prospěch žen může být na vrub estrogenem podporované zvýšené citlivosti na vazokonstrikční působení katecholaminů [8, 15].

Popsané změny vedou k *poruše vazodilatační kapacity, zvýšené tendenci k vazokonstrikci a vzniku případných intravaskulárních abnormit* (trombotizací) na podkladě aktivace trombocytů, poruchy fibrinolýzy cestou změn hladiny tromboxanu A2 nebo serotoninu.

KLINICKÝ OBRAZ

Nejtypičtější manifestací RF je *náhlá změna barvy aker*. Nemusí být vždy a u všech nemocných vyjádřen



Obr. 1. Primární Raynaudův fenomén u mladé astenické ženy

klasický obraz „trikolóry“: kdy bílá barva kůže je způsobena vymizením krevního toku při vazokonstrikci (digi mortui, bez postižení palce!), druhá – cyanotická fáze je daná desaturací reziduální krve a třetí fáze je charakteristická zčervenáním prstů při rychlém znovunaplnění arterií a kapilár (fáze hyperémie) – obr. 1. Většinou jde o zbarvení dvojfázové: náhlé zbělení, následované purpurovou barvou – typická cyanóza je obvyklá zejména u onemocnění pojiva. Barevné změny jsou doprovázeny bolestí a paresteziemi na podkladě ischémie sensorických nervů. Je zřetelná hranice mezi postiženou a nepostiženou oblastí. Ataky mizí expoziční tepla, vazodilatační medikací a také spontánně. Záchvaty trvají obvykle minuty až desítky minut.

U některých nemocných s primárním RF se mohou vyskytovat současně migrény, bývá konstituční hypotenze a mohou se vyskytnout i bolesti na hrudi charakteru variantní anginy pectoris.

DIAGNOSTIKA STAVŮ PŘI VÝSKYTU RAYNAUDOVA FENOMÉNU

Choroba se typicky diagnostikuje *na základě anamnézy* bělení akrálních partií, kdy nemocní popisují náhlou změnu barvy prstů rukou nebo nohou. Nečiní pak obtíže na základě tohoto klinického obrazu RF diagnostikovat. V dnešní době nemocní své stavy fotograficky dokumentují a není třeba provádět provokační chladové testy k potvrzení stavu. Zjišťujeme vždy možná rizika vzniku spasmů (rodinný výskyt obdobných atak, typ povolání, abúzus nikotinu, souběžnou medikací) a okolnosti vzniku [3].

Základním instrumentálním vyšetřením k průkazu abnormální mikrocirkulace je použití (*video*)*kapilaroskopie*. Strukturální změny tepen s nasedajícími spasmy lze odhalit pomocí fotopletyzografie, případně laser doppler zobrazení (LDI) nebo termografie – tato vyšetření se zavádějí a vyžadují určitou zkušenost s odečty.

Laboratorní vyšetření má za cíl odlišit primární RF od potenciálně sekundárního, a sice zejména na základě provedení sedimentace erytrocytů a stanovení auto-protilátek (test ANA). Mezi další běžná vyšetření v první fázi patří stanovení C-reaktivního proteinu, C3–C4 komplementu, ELFO (případně imuno ELFO), hladiny hormonů štítné žlázy [7, 9].

Primární vs. sekundární Raynaudův fenomén

Primární Raynaudův fenomén je označení pro akrální vazospasmus v nepřítomnosti jiné choroby, v nepřítomnosti lokálních traumat (choroby související s povoláním) nebo bez navození spasmu medikací [3].

Tyto stavy vykazují normální kapilaroskopické nálezy a normální laboratorní hodnoty (zejména nepřítomnost antinukleárních protilátek a normální hodnotu sedimentace erytrocytů). Klinicky jde většinou o symetrické postižení prstů (vyjma palců), symptomy jsou mírné a nedochází nikdy k nekróze tkáně – nevyvíjejí

se ulcerace nebo gangrény. Častější výskyt je u mladých žen, nicméně neplatí, že při objevení se problému v mládí nemůže jít o sekundární RF (s chorobou, která se odhalí až následně, i roky po vzniku RF). Tedy i děti a adolescenti by měli být laboratorně vyšetřeni a zůstat ve sledování.

Věk proto neslouží k diferenciaci mezi primárním a sekundárním RF. Definitivní potvrzení, že jde o primární RF je možné až retrospektivně – pokud po několika letech observace (minimálně 2, spíše však 5) nedojde k manifestaci onemocnění, které je známé svojí spojitostí s Raynaudovými atakami (zejména jde o systémovou sklerózu), jde skutečně o primární RF (podle starší nomenklatury o Raynaudovu nemoc).

Sekundární Raynaudův fenomén se vyskytuje při jiné chorobě, nebo je pravděpodobný v kontextu zaměstnání, nebo jde o možnost indukce spasmů medikací daného jedince, případně abúzem některých léků. Patologické kapilaroskopické nálezy a laboratorní abnormality jsou nejčastěji dány autoimunitními chorobami typu kolagenóz. Klinicky se sekundární RF častěji manifestuje u starších osob, epizody vazospazmu jsou velmi intenzivní a bolestivé, postižení je spíše asymetrické (obr. 2). Může dojít k povrchovým ulceracím na konečcích prstů (tab. 1)

Základem v přístupu k rozlišení primárního a sekundárního RF je tedy *anamnéza* pacienta, včetně profes-



Obr. 2. Asymetrické zblednutí prstů levé ruky u 48leté nemocné s revmatoidní artritidou

ní (zejména práce s vibrujícími nástroji je suspektní) a farmakologické. Cíleně se ptáme také na omrznutí v minulosti. Dále je důležité se zaměřit na symptomy onemocnění pojiva: bolesti kloubů nebo svalů, horečky, suchost sliznic, kožní změny, fotosenzitivitu, onemocnění srdce, ledvin, plic apod.

Následuje *klinické vyšetření* zaměřené na přítomnost periferních arteriálních pulzací a porovnání tlaků měřených na obou končetinách jako základního způsobu posouzení, zda není jednostranně zhoršen přítok krve do končetiny. V případě asymetrie systolické tenze je na místě provedení duplexní ultrasonografie tepen horních končetin. O stavu palmárního tepenného oblouku a digitálních tepen se můžeme orientovat pomocí Allenova testu: po stlačení radiální a ulnární tepny nemocný provádí rytmicky sevření a otevření pěsti k vyprázdnění řečiště – cca 10krát, po uvolnění jedné ze stlačených tepen dochází do 5 sekund fyziologicky k reaktivní hyperémii dlaně, stejně tak následně po opětovné kompresi a zacvičení po uvolnění perfuze druhou tepnou [10].

Pro iniciální orientaci v problému je důležité *stanovení sedimentace erytrocytů, krevního obrazu a anti-nukleárních protilátek*. Další vyšetření provádáme podle specifické anamnézy jedince, případně rozšiřujeme spektrum nálezů ve chvíli, kdy výše uvedená základní jsou abnormální.

Kapilaroskopické vyšetření je základním vyšetřením k vyloučení sekundární etiologie. Jde o velmi výtěžné, neinvazivní a levné vyšetření. Pro patologii v oblasti mikrocirkulace svědčí megakapiláry, větší počty jejich větvení – smyčky, hemoragie, snížení počtu kapilár, avaskulární zóny. Typické patologické kapilaroskopické nálezy jsou popisovány u nemocných se systémovou sklerózou a jde iniciálně o fokální ektazie kapilár a hemoragie, během let se vyvíjí edém a dochází k redukci počtu kapilárních kliček, prohlubuje se tvorba aneurysmat a přibývá avaskulárních zón („skleroderma patterns“). U dermatomyozitidy jsou také přítomny ektatické kapiláry, ale není redukován tolik jejich počet. U systémového lupus erythematosus jsou přítomny velké dilatované kapiláry a jsou přítomny spojky mezi aferentními a eferentními větvemi. Pacienti s kryoglobulinémií nebo antifosfolipidovým syndromem

Tabulka 1. Charakteristika primárního a sekundárního Raynaudova fenoménu

Primární Raynaudův fenomén (dříve „Raynaudova nemoc“)	Sekundární Raynaudův fenomén
zvýšená tendence k vasospazmům u jinak zdravých osob	druhotně u jiných chorob
výskyt: spíše od mládí	výskyt: většinou u osob starších 30 let
symetrické postižení	možnost asymetrického postižení
ataky mírné	intenzivní, bolestivé záchvaty
kapilaroskopie: normální vzhled kapilár	kapilaroskopie: velké tortuózní kapiláry
negativní protilátky (nebo nízké titry)	vyšoké titry autoprotilátek (ANA > 1/100)
strukturální změny tepen: ne	strukturální změny tepen: ano
extrémně vzácně kožní nekrózy	časté digitální nekrózy

mohou mít intravaskulární trombózy v mikrocirkulaci, zpomalený tok, ale nejsou přítomny kapilární ektázie nebo abnormální větvení (tab. 2)

Choroby s relativně častým výskytem Raynaudova fenoménu

Z chorob pojiva je nejvyšší prevalence výskytu RF u systémové sklerodermie (u cca 90 %), u systémového lupus erythematosus jde o výskyt v méně než polovině případů (ke 40 %), u polymyozitidy a dermatomyozitidy se vyskytuje u 20 %, stejně tak u Sjogrenova syndromu. Výskyt RF manifestací těchto chorob často předchází. V řadě případů jsou vazospasmy u těchto nemocných provázeny již zkraje velice malými intrakutánními nekrotizacemi na konečcích prstů (velikosti hlavičky špendlíku), které se hojí malými jizvami.

Systémová sklerodermie je chronickým autoimunitním onemocněním charakteristickým vývinem difuzní fibrózy, degenerativních změn a cévními abnormitami v kůži, kloubech a vnitřních orgánech (jícen, střeva, plíce, srdce a ledviny). Vaskulární změny u chorob pojiva zahrnují strukturální abnormity (zejména v oblasti endotelu) a související poruchu regulace adhezivních molekul a změny v regulační funkci cytokinů a růstových faktorů, což ústí v prokoagulační a prozářlivý stav s převahou konstričních vlivů (léčebně je využívána pak antagonizace vlivu konstriktorů: endotelinu-1 a angiotenzinu). Kromě Raynaudova syndromu s vývinem kožních nekrotizací mohou být prsty postiženy ztlustěním kůže s tvorbou kontraktur. Životní prognóza je dána postižením plic, srdce a ledvin. Choroba se manifestuje 4krát častěji u žen, typicky mezi 20–50 roky.

Revmatoidní vaskulitida, revmatoidní artritida (RA) – vaskulitida u RA je extraartikulární manifestací choroby, vyskytující se u dlouho trvajících, těžších forem choroby. Popsána je u malého procenta nemocných s RA (2–5 %). Choroba postihuje častěji ženy, je chronickým zánětlivým autoimunitním onemocněním s manifestací nejčastěji mezi 40–50 roky. Kromě kloubů mohou být postiženy plíce, pleura, perikard a sklery očí.

Thrombangiitis obliterans (Winiwarter Buergerova nemoc) je vaskulitidou s postižením tepen i žil malého kalibru, vznikající nejspíše na alergické bázi (reakce na nikotin), s predominantním postižením mužů, často jde o psychosociálně abnormní osobnosti. Její výskyt v posledních desetiletích klesá. Hlavními příznaky jsou recidivující tromboflebitidy, RF a ischemické ulcerace akrálních partií končetin, s vysokým rizikem ztráty části končetiny pro nemožnost periferní revaskularizace. Diagnóza se opírá o věk nemocných (pod 40 let), obvyklou pozitivní anamnézu nikotinismu, klinické projevy a typické angiografické známky (segmentální okluze tepen menšího kalibru a vývrtkovitý tvar nativních tepen nebo kolaterál).

Léčiva, která mohou vyvolávat ataky Raynaudova syndromu u disponovaných jedinců, zahrnují neselektivní betablokátory, sympatomimetika, cytostatika (cisplatina, bleomycin, vinblastin), interferon, ergotamin, z toxických látek pak jde o nikotin, kokain, těžké kovy a vinylchlorid (obr. 3).

Syndrom horní hrudní apertury (Thoracic Outlet Syndrom – TOS) spočívá v útlaku nervových, ale i cévních struktur v trojúhelníkovém prostoru ohraničeném



Obr. 3. Nemocná s Raynaudovým fenoménem vzniklým 6 měsíců po léčbě bleomycinem

Tabuka 2. Choroby spojené s výskytem Raynaudova fenoménu („Sekundární RF“)

systémová onemocnění: systémová skleróza, dermatomyositis, revmatoidní artritida, systémový lupus erythematosus, overlap syndromy, ...
onemocnění tepen: Buergerova nemoc (thrombangiitis obliterans), ischemická choroba horních končetin na bázi aterosklerózy, vaskulitidy, syndrom horní hrudní apertury
působení léků a chemikálií: intoxikace námelovými alkaloidy, intoxikace nikotinem, interferon, cyklosporin, betablokátory, alfa-sympatomimetika, bleomycin, vinblastin, cisplatina, nemoci z toxických kovů – Pb, As, nemoc z vinylchloridu
krevní onemocnění s hyperviskozitou: kryoglobulinemie, hyperfibrinogenemie, paraproteinemie, myelom, polycytemie, esenciální trombocytémie, leukémie, lymfomy
paraneoplastické stavy: karcinom plic, žaludku, střeva, pankreatu, dělohy, ovaria, ledviny, melanom
profesní a jiná poškození: vibrace, omrzliny
infekční onemocnění: hepatitidy, infekční mononukleóza, borrelióza
nervová onemocnění: cervikobrachální syndrom, syndrom karpálního tunelu, poliomyelitis, syringomyelie
vzácné příčiny: hypotyreóza, karcinoid

m. scalenus anterior, m. scalenus posterior a 1. žebrem. Zúžení tohoto prostoru může být způsobeno anomálií krčních obratlů („krčním žebrem“), hypertrofií m. scalenus ant., patologií 1. žebra, patologickými procesy klavikuly (svalky po fraktuře), hypertrofií m. pectoralis minor. Ve většině případů je syndrom charakteristický tím, že je vázaný na určitou polohu horní končetiny. Převažuje tzv. „neurogenní TOS“ při dráždění brachiálního nervového plexu. Chronické dráždění subklaviální arterie může vést i k jejímu poškození a navodit spasmus, iritace subklaviální žíly může vést k její trombotizaci. RF není při syndromu TOS ale běžným jevem, stejně tak běžně neprovází jiné etiologie poškození tepen horních končetin (aterosklerotické, vaskulitické).

Choroby provázené periferními změnami barvy kůže napodobujícími RF

Základní diferenciální diagnostika Raynaudova syndromu se odehrává tedy jednak v rovině určení primární a sekundární formy, jde ale i o rozlišení mezi záchvatovitými formami ischémie na bázi vazospasmu a trvalou ischémií v oblasti prstů (na bázi tepenné okluze). Diferenciálně diagnosticky je nutno odlišit okluze digitálních tepen a vazoneurózy, zejména akrocyanózu a erytromelalgii [9].

Syndrom modrých prstů je akutně vzniklá příhoda na podkladě mikroembolizace (cholesterolových krystalů nebo trombembolů), kde ischémie přetrvává. Většinou jde o modré zbarvení jednoho či více prstů, ale kožní mikroembolizace se mohou projevit i jako livedo reticularis (racemosa) – tedy skvrnitě postižení kůže se střídajícími se okrsky cyanotické a normálně zbarvené kůže. Livedo může provázet i vaskulitidy, případně jde o benigní livedo, častěji po expozici chladu. Léčba při předpokládaných nebo průkazných embolizacích (zjištění možného zdroje v srdci nebo aortě) je antikoagulační a protidestičková.

Akrocyanóza – je charakteristická modrým zbarvením akrálních částí těla, jako idiopatická přichází u mladších astenických žen, ale může být i projevem organického onemocnění. Většinou jde o problém kosmetický, vzácněji provázený pocitem chladu, ztuhlosti, hyperhidrózou. Jde také o poruchu vazoregulačních mechanismů (vazoneuróza) – konstrikci prekapilárních sfinkterů s místní hypoxií, s tvorbou adenosinu (a eventuálně dalších působků) a dilatací postkapilárních venul. Stav může být projevem poruchy vegetativní inervace, hormonálních změn. Porucha má tendenci ke spontánnímu vymizení.

Erytromelalgie je charakteristická červenáním kůže s její zvýšenou teplotou a současným pálením, až charakteru nesnesitelné bolesti. Současně může být i mravenčení nebo jiný druh bolesti. Postiženy jsou nejčastěji plošky nohou (případně dlaně). Maximum obtíží je večer. K úlevě dochází po elevaci končetin a v chladu (např. ponořením končetin do studené vody). Choroba se řadí do vazoneuróz – dochází k ab-

normní dilataci v oblasti arteriol a arteriovenózních spojek. Podkladem může být primárně dysregulace sympatického nervového systému z neznámé příčiny nebo je vyvolána druhotně – hematologickými poruchami ve smyslu trombocytémie nebo jiného myeloproliferativního onemocnění, neuropatiemi, stavy po omrznutí nebo přichází v rámci autoimunitních chorob.

Léčba Raynaudova syndromu

Základním přístupem je nefarmakologická léčba, dle odezvy a míry trvajících potíží přecházíme k dalším modalitám. Pokud již v úvodu je RF výrazně bolestivý a tvoří se drobné ulcerace, nemocného předáme do specializované péče revmatologa.

Nefarmakologická léčba se opírá o režimová opatření: důležité je vyvarovat se expozici chladu (nejen venkovním, nízkým teplotám, ale i rychlému přechodu do relativně chladnějších místností – např. klimatizovaných, také styku s chladnou vodou, mraženými potravinami apod.) a nekouřit. Důležitá je i dobrá teplota organismu jako takového, tedy dobré oblečení. V rámci životosprávy je příznivé i snížit riziko emočního stresu, případně se vyvarovat látkám s potenciálně konstrikčním účinkem (betablokátory, nikotin, kofein, další léky) [18].

Farmakologická léčba se přidává, pokud režimová opatření nestačí ke kontrole projevů. Není možno brát léky pouze ve chvíli potíží, proto farmakoterapii podáváme pravidelně, optimálně užíváme lékové formy s pomalým uvolňováním účinné látky, které jsou lépe tolerovány. Obvyklým vedlejším efektem vazodilatační léčby je hypotenze nebo bolest hlavy. Tyto účinky často limitují možnost zvýšení dávky léků. Vazodilatacia, pokud jsou tolerována, pak lépe zabírají u primárního RF, oproti sekundárnímu [16]. V některých situacích je řešením i ovlivnění nadměrné psychické tenze, ať již farmakologicky, nebo psychoterapeuticky.

Mezi léky první volby stále řadíme dihydropyridinové blokátory kalciového kanálu (amlodipin, nifedipin, eventuálně felodipin, nimodipin). Podle tolerance se pokoušíme o vzestup dávky na 10 mg amlodipinu denně nebo 10–40 mg nifedipinu dvakrát denně. Pokud po 4–8 týdnech není patrné zlepšení, přecházíme na jiný lék [19, 20].

Není jednoznačné, který lék je optimální pro 2. linii léčby. U emočně indukovaných záchvatů je možnost použití fluoxetinu (10–20 mg), u chladem navozených záchvatů dnes nejčastěji přecházíme na inhibitory fosfodiesterázy typu 5 (PDE-5) – sildenafil, tadalafil nebo vardenafil; tyto léky volíme i u systémové sklerózy [4, 12, 13, 17]. Začínáme se sildenafilem 20 mg denně na 1–2 týdny, jako maximální volíme dávku 3krát denně 20 mg. Tadalafil (10–20 mg) má delší poločas působení, proto se podává 1krát denně. Také užití inhibitoru fosfodiesterázy typu 3 (PDE-3) cilostazolu (100 mg 2krát denně) je určitou léčebnou možností, byť i zde narážíme

na nežádoucí účinky léčby (bolest hlavy, palpitace, přítomné až u třetiny léčených) [14].

Lze podat i další vazoaktivní léky: k blokadě osy renin-angiotenzin slouží buď inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEi), nebo blokátory receptorů pro angiotenzin (sartany-data o příznivém účinku máme pro losartan 50–100 mg, lze předpokládat „class“ efekt působení) [6].

V posledních letech se množí poznatky o příznivém působení antagonistů receptoru pro endotelin (bosentan, sitaxsentan, ambrisentan, macitentan). Tyto léky se užívají v léčbě zejména plicní arteriální hypertenze, protože endotelin-1 je nejsilnějším endogenním vazokonstriktorem s prozánětlivými účinky. U systémové sklerózy jsou doklady o benefitu antagonizace receptoru pro endotelin pomocí bosentanu v prevenci vzniku nekrotizace [11, 13].

Pro nemocné s velmi silnými a častými záchvaty nebo již vzniklými kožními defekty jsou podávány parenterálně prostanoidy (iloprost, epoprostenol, alprostadil) [2]. Kromě vazodilatačního efektu cestou vzestupu cyklického adenosin monofosfátu mají inhibiční vliv na trombocyty. Iloprost snížil tíži, frekvenci a trvání atak RF u systémové sklerózy [12]. Většina léků této skupiny je podávána v několikadenních cyklech (10–20 dnů), jako několik hodin trvající infuze jedenkrát, nebo i dvakrát denně. Efekt je sice krátkodobý (týdny), umožňuje však někdy zhojení defektů.

U torpidních stavů s progresí ischemie lze provést také sympatektomii, nejčastěji proximální (horní hrudní), a sice aplikací alkoholu. Poslední zprávy referují i o možnosti příznivého vlivu distální (digitální) periarteriální sympatektomie nebo o možnosti užití injekcí botulotoxinu perivaskulárně [5].

Protidestičkové léky podáváme zejména u sekundárních forem navozených myeloproliferativními stavy nebo při průkazu mikrotrombotizace pomocí kapilaroskopie. U nemocných se strukturálním onemocněním tepen a druhotnými spazmy se v medikaci používají i statiny [1].

ZÁVĚR

U většiny nemocných je rozhodující rozlišení mezi primárním Raynaudovým fenoménem a vážnějšími stavy při jiném základním onemocnění. Nemocní proto musí být pečlivě klinicky vyšetřeni, úvodně musí být provedeny základní laboratorní testy a optimálně i kapilaroskopické vyšetření. Pacienty je nutno dlouhodobě dispensarizovat a v případech přetrvávání potíží i opakovat nebo rozšířit laboratorní vyšetření. Režimová opatření aplikujeme u všech nemocných s RF, případně doplňujeme vazodilatační léčbou. Její intenzita se řídí frekvencí a mírou obtíží, narážíme ale na (in)toleranci této medikace. Nemocným výrazně symptomatickým podáváme parenterálně prostanoidy, případně zvažujeme

sympatektomii, množí se data o úspěšném lokálním podání botulotoxinu.

LITERATURA

1. ABOU-RAYA, A., ABOU-RAYA, S., HELMII, M. Statins: potentially useful in therapy of systemic sclerosis-related Raynaud's phenomenon and digital ulcers. *J Rheumatol.*, 2008, 35, p. 1801–1808.
2. BELCH, J., CARLIZZA, A., CARPENTIER, P. H. et al. ESVM guidelines – the diagnosis and management of Raynaud's phenomenon. *Vasa*, 2017, 46(6), p. 413–423. doi: 10.1024/0301-1526/a000661. Epub 2017 Sep 12. PMID: 28895508.
3. BRHEL, P. Raynaudův syndrom způsobený prací s vibrujícími nástroji. *Interní medicína pro praxi*, 2007, 9(10), p. 444–447.
4. CAGLAYAN, E., HUNTGEBURTH, M., KARASCH, T. et al. Phosphodiesterase type 5 inhibition is a novel therapeutic option in Raynaud disease. *Arch Intern Med.*, 2006, 166, p. 231–233.
5. CHIOU, G. et al. Digital sympathectomy in patients with scleroderma: an overview of the practise and referral patterns and perceptions of rheumatologists. *Ann Plas Surg.*, 2015, 7, p. 637–643.
6. DZIADZIO, M., DENTON, C. P., SMITH, R. et al. Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma: clinical and biochemical findings in a fifteen-week, randomized, parallel-group, controlled trial. *Arthritis Rheum.*, 1999, 42(12), p. 2646–2655.
7. GOUNDRY, B. et al. Diagnosis and management of Raynaud's phenomenon. *BMJ*, 2012, 344, e289.
8. HAQUE, A., HUGHES, M. Raynaud's phenomenon. *Clin Med (Lond)*, 2020, 20(6), p. 580–587. doi: 10.7861/clinmed.2020-0754.
9. HEIDRICH, H. Functional vascular diseases: Raynaud's syndrome, acrocyanosis and erythromelalgia. *VASA*, 2010, 39, p. 33–41.
10. HOFÍREK, I., SOCHOR, O., ŠÁRNÍK, S. et al. Vazoneurózy a angiologická vyšetření. In: Roztočil, K. (ed). *Angiologie*, 2006, Trendy soudobé angiologie, sv. 1, Galén, p. 57–62.
11. KORN, J. H., MAYES, M., CERINIC, M. M. et al.: Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum.*, 2004, 50, p. 3985–3993.
12. KOWAL-BIELECKA, O. et al. Update of EULAR recommendation for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76, p. 1327–1339.
13. MATUCCI-CERINIC, M., DENTON, C. P., FURST, D. E. et al. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.*, 2011, 70(1), p. 32–38.
14. NEHME, EL-HACHEM. et al. Repurposing cilostazol for Raynaud's phenomenon. *Curr Med Chem*, 2021, 28, p. 2409–2417.

15. PAULING, J. D., HUGHES, M., POPE, J. E. Raynaud's phenomenon-an update on diagnosis, classification and management. *Clin Rheumatol.*, 2019, 38(12), p. 3317–3330. doi: 10.1007/s10067-019-04745-5. Epub 2019 Aug.
16. WIGLEY, F. M., FLAVAHAN, N. A. Raynaud's phenomenon. *N Eng J Med*, 2016, 35, p. 556–565.
17. RIRASH, F. et al. Calcium channel blockers for primary and secondary Raynaud's phenomenon. *Cochrane Database of systematic reviews*, 2017, 12, CD000467.
18. 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, p. 2264–2268.
19. SHAPIRO, S. C., WIGLEY, F. M. Treating Raynaud phenomenon: Beyond staying warm. *Cleveland Clin J Med*, 2017, 84, p. 797–804.
20. SU, K. Y., SHARMA, M., KIM, H. J. et al. Vasodilators for primary Raynaud's phenomenon. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2021, 5(5), p. CD006687. doi: 10.1002/14651858.CD006687.pub4.PMID: 33998674.
21. THOMPSON, A. E., POPE, J. E. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon: a meta-analysis. *Rheumatology*, 2004, 44(2), p. 145–150.
22. ZAMIRI, B., KOMAN, A. L., SMITH, B. P. et al. Double-blind, placebo-controlled trial of sildenafil for the management of primary Raynaud's phenomenon. *Ann Rheum. Dis.*, 2004, 63(Suppl.1), p. 484–485.

Do redakce došlo 25. 10. 2023.

Adresa pro korespondenci:
 doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.
 II. interní klinika 1. LF UK a VFN
 U Nemocnice 2
 128 08 Praha 2
 e-mail: dkare@lf1.cuni.cz