

**Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích**  
**Přírodovědecká fakulta**

# **Raynaudův fenomén**

Bakalářská práce

**Hana Zabloudilová**

školitel: MUDr. Martin Holý, Nemocnice České Budějovice, a.s.

České Budějovice 2013

Zabloudilová, H., 2013: Raynaudův fenomén. [Raynaud's phenomenon. Bc. Thesis, in Czech] – 46 p., Faculty of Science, University of South Bohemia, České Budějovice, Czech Republic.

**Annotation:**

This thesis is about Raynaud's phenomenon, sometimes termed as syndrome or disease. There is described characteristics and differences between primary and secondary Raynaud's. I deal with pathophysiology, diagnostics and mainly with ways and approaches to therapy.

Prohlašuji, že svoji bakalářskou práci jsem vypracovala samostatně pouze s použitím pramenů a literatury uvedených v seznamu citované literatury.

Prohlašuji, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb. v platném znění souhlasím se zveřejněním své bakalářské práce, a to v nezkrácené podobě elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejích internetových stránkách, a to se zachováním mého autorského práva k odevzdanému textu této kvalifikační práce. Souhlasím dále s tím, aby toutéž elektronickou cestou byly v souladu s uvedeným ustanovením zákona č. 111/1998 Sb. zveřejněny posudky školitele a oponentů práce i záznam o průběhu a výsledku obhajoby kvalifikační práce. Rovněž souhlasím s porovnáním textu mé kvalifikační práce s databází kvalifikačních prací Theses.cz provozovanou Národním registrem vysokoškolských kvalifikačních prací a systémem na odhalování plagiátů.

V Českých Budějovicích, 10. 12. 2013

.....  
Hana Zabloudilová

## Poděkování

Ráda bych poděkovala svému školiteli MUDr. Martinu Holému za cenné připomínky a čas, který mi po dobu sepisování práce věnoval. Velké díky patří rovněž mým přátelům a rodině, která mě podporuje po celou dobu studia.

# Obsah

1. Úvod.....	1
2. Historie.....	3
3. Co je Raynaudův fenomén .....	4
3.1 Průběh záchvatu .....	4
3.1.1 Fáze ischemická .....	4
3.1.2 Fáze cyanotická.....	5
3.1.3 Fáze hyperemická.....	6
4. Typy Raynaudova fenoménu.....	7
4.1 Primární Raynaudův fenomén .....	7
4.1.1 Klinický obraz.....	7
4.1.2 Primární forma s rizikem přechodu na systémové onemocnění pojiva.....	8
4.2 Sekundární Raynaudův fenomén .....	8
4.2.1 Klinický obraz.....	8
4.2.2 Nemoci a stavy související s výskytem sekundárního RF .....	10
5. Výskyt RF v populaci.....	15
6. Proč a jak Raynaudův fenomén vzniká .....	16
6.1 Cévní abnormality .....	17
6.1.1 Strukturální abnormality .....	17
6.1.2 Funkční abnormality .....	17
6.1.2.1 Poškození vazodilatace závislé na endotelu.....	18
6.1.2.2 Snížená produkce vazodilatátorů.....	18
6.1.2.3 Zvýšená vazokonstrikce .....	19
6.2 Nervové abnormality .....	19
6.2.1 Periferní mechanismus.....	19
6.2.2 Narušená vazodilatace .....	20
6.2.3 Zvýšená vazokonstrikce.....	20
6.2.4 Centrální mechanismus.....	20
6.3 Krevní abnormality .....	21
6.3.1 Aktivace krevních destiček a bílých krvinek .....	21
6.3.2 Fibrinolýza .....	21
6.3.3 Oxidační stres.....	22



6.4 Další faktory.....	22
7. Diagnostika.....	24
7.1 Anamnéza a klinické vyšetření.....	24
7.1.1 Funkční testy.....	25
7.2 Laboratorní vyšetření.....	25
7.3 Pomocná vyšetření.....	26
7.3.1 Chladový provokační test.....	26
7.3.2 Přístrojové zobrazovací techniky.....	26
8. Léčba.....	31
8.1 Režimová opatření.....	31
8.2 Farmakologická léčba.....	33
8.2.1 Vazodilatační terapie.....	33
8.2.1.1 Blokátory kalciového kanálu.....	33
8.2.1.2 Prostacyklin.....	33
8.2.1.3 Oxid dusnatý (NO) a CGRP.....	34
8.2.2 Tlumení vazokonstrikce.....	35
8.2.2.1 Inhibitory enzymu angiotenzin-konvertázy.....	35
8.2.2.2 Antagonisté receptorů endotelinu-1.....	35
8.2.2.3 Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu.....	36
8.3 Operativní zákroky.....	36
8.4 Jiné možnosti léčby.....	37
8.4.1 Akupunktura.....	37
8.4.2 Botulotoxin A.....	37
8.4.3 Antioxidační terapie.....	37
9. Diskuze.....	38
10. Závěr.....	40
11. Seznam použité literatury.....	41

## **Cíl práce**

Cílem mé práce je podat aktuální přehled problematiky Raynaudova fenoménu (primárního i sekundárního onemocnění) v celé šíři. Součástí práce jsou veškeré postupy v diagnostikování Raynaudova fenoménu a navržen postup, jak organizovat péči o pacienty. Ráda bych seznámila veřejnost s tímto poměrně častým onemocněním, neboť přestože se v populaci vyskytuje přibližně u každého desátého člověka, povědomí veřejnosti o této chorobě je minimální. V práci se rovněž zabývám možnými léčebnými postupy, jejich využití v běžné praxi je však limitováno.

# 1. Úvod

Vazoneurózy neboli vazospastická onemocnění jsou charakterizované jako zvýšená pohotovost k vazokonstrikci, vzácněji k vazodilataci. Jedná se o poruchu funkce cév, kdy nestabilitou napětí cévní stěny dochází ke špatnému prokrvení určitých oblastí těla. Céva ale není na rozdíl od organických postižení, jako je ateroskleróza nebo vaskulitida (zánět cév), chorobně změněna, pouze nadměrně reaguje na některé podněty (chlad, stres). Dochází k různě dlouho trvající místní nebo celkové vazokonstrikci drobných tepen a tepének (prekapilárních sfinkterů kapilár). Postižené bývají zejména akrální části končetin. Jednotlivé typy vazospastických onemocnění končetin – Raynaudův fenomén, akrocyanóza, *livedo reticularis* a erytromelalgie – se liší místem a průběhem spasmů v periferní cirkulaci. Nejčastější a nejtypičtější vazoneurózou je Raynaudův fenomén (Hofírek a kol., 2006).

Raynaudův fenomén (RF) je charakterizovaný nepravidelnými tzv. vazospastickými záchvaty, které ovlivňují krevní cévy koncových částí končetin. Je narušená rovnováha mezi vazokonstrikčními a vazodilatačními pochody ve prospěch vazokonstrikčních (Fojtík, 2006; Herrick, 2005). Postiženy bývají prsty rukou, méně často prsty nohou. Typickým znakem bývá barevná triáda, kdy nejprve dojde k extrémnímu zblednutí konečků nebo celých prstů, vzácně může zbledat část nebo dokonce celá ruka. Následuje cyanóza a poslední fází je zčervenání v důsledku rychlého překrvení (Holti, 1982).

Pokud se projevy RF vyskytují bez jiného přidruženého onemocnění, mluvíme o primárním Raynaudově fenoménu (někdy také označovaném jako Raynaudova nemoc). Naproti tomu sekundární Raynaudův fenomén (nazýván jako Raynaudův syndrom - RS) je diagnostikován v přítomnosti jiné, dobře známé choroby jako např. systémový *lupus erythematoses* nebo sklerodermie (Sharathkumar a Castillo-Caro, 2011). Primární onemocnění se v populaci vyskytuje daleko častěji a není tak závažné. U sekundárního RF však dochází k trofickým změnám prstů a někdy až k nekrotizacím (Broulíková a Bečvář, 2006).

Někdy se projevy RF i u primární formy možná trochu nesprávně označují jako Raynaudův syndrom. Již na začátku 20. století vyjádřil James Hutchinson myšlenku, že by bylo lepší se tomuto označení vyhnout a vhodnější by bylo používat termín fenomén. Fenomémem se rozumí komplex tělesných projevů u mnoha chorob různé příčiny a prognózy. Zatímco syndrom označuje nahromadění příznaků charakteristických pro určitou

nemoc, ale na rozdíl od ní vyvolaných jinou chorobou (Hutchinson, 1901; Vokurka a kol., 2005).

Ačkoli různé studie uvádějí různá čísla o prevalenci Raynaudova fenoménu, v průměru je to kolem 10 %, přičemž mnohem častěji jsou postižené mladé ženy (Fojtík, 2006).

## 2. Historie

Vazospastické ischemické ataky prstů poprvé popsal francouzský lékař Maurice Raynaud v roce 1862 ve své disertační práci „Místní asfyxie a symetrická gangréna končetin“. Zjistil, že symptomy jsou vyvolány křečí malých krevních cév, a proto nutným předpokladem pro diagnózu bylo vyloučení organického vaskulárního onemocnění. Raynaud však v té době ještě nepoznal, že syndrom může ve svém vývoji pokročit nebo že jeho počáteční příznaky mohou poukazovat na jinou závažnou chorobu.

Raynaud ve své práci zmínil některé predispoziční faktory: adolescentní věk, ženské pohlaví, menstruační cyklus, klimatické vlivy a emoční stav člověka. Jeho terapie spočívala především v různých aplikacích studené a teplé vody, aktivním a pasivním cvičení, masáží a vhodné stravě. Doporučoval natírat končetiny kolínskou nebo odvarem z meduňky lékařské. Možný úspěch viděl také v elektroléčbě. Považoval ji za nejlepší terapii končetinových asfyxií a prevenci gangrény. Při silných bolestech používal opium. Raynaudova doporučení se však postupem času příliš neosvědčila a dnes stojí v popředí léčba blokátory kalciového kanálu.

Pro Raynaudem popsanou novou nemoc se od roku 1901 používá označení Raynaudův fenomén (Kaiser, 2011).

### 3. Co je Raynaudův fenomén

Jako Raynaudův fenomén jsou označovány opakující se dlouhotrvající epizodické změny prstů při vazospasmu drobných tepének. Vyvolávajícím faktorem bývá lokální vystavení chladu nebo celkové prochladnutí organismu či stresová zátěž. Dochází k výrazné nerovnováze mezi vazokonstrikčními a vazodilatačními mechanismy, kdy jsou drobné cévky delší dobu křečovitě stažené. Nejčastěji se RF vyskytuje na prstech rukou. Na prstech nohou není výskyt zcela běžný (některé zdroje udávají 20 % případů [Zeman, 2008], jiné dokonce méně než 10 % [Krajíček, 2007]), možná kvůli izolačním účinkům ponožek a bot. Z počátku se vazospastické záchvaty objevují jen u několika prstů, postupem času však počet postižených prstů roste. Zcela výjimečně se může fenomén vyskytnout na nose, jazyku, prsních dvorcích, ušních boltcích nebo rtech (Block a Sequeira, 2001).

Definici Raynaudova fenoménu kdysi stanovil Allen s Brownem při splnění následujících čtyř podmínek (Allen a Brown, 1932):

- 1) Musí být přítomny alespoň dvě ze tří barevných změn během záchvatu vyprovokovaného chladem nebo stresem.
- 2) Epizody se objevují opakovaně v posledních dvou letech.
- 3) Záchvatovité změny se vyskytují na obou rukách nebo obou nohách.
- 4) Není identifikována jiná příčina Raynaudových záchvatů.

Dnes je možné tato kritéria využít v diagnostice primárního RF. Výše zmíněné podmínky jsou však projevem typické neboli kompletní Raynaudovy nemoci. U některých pacientů se ale charakteristické příznaky vůbec nevyskytují. Přítomna může být například jen jedna z barevných změn a pak se mluví o atypickém (nekompletním) RF.

#### 3.1 Průběh záchvatu

Typickým projevem Raynaudova fenoménu jsou barevné změny prstů od bílé přes modrou až po červenou, ke kterým dochází ve třech fázích.

##### 3.1.1 Fáze ischemická

První fáze je charakterizována zbělením akrální části alespoň jednoho prstu. Typická je ostře ohraničená bledost prstů od zbytku normálně zbarvené ruky (obr. 1). Stav je vyvolán záchvatovitým zúžením digitálních (prstových) arterií. Následkem spasmu dojde k uzávěru

arteriol, sníží se krevní tok a výsledkem je místní nedokrvění prstů neboli ischemie. Tyto tzv. mrtvé prsty (*digiti mortui*) jsou pacienty popisovány jako necitlivé. K vyvolání fenoménu může dojít již při poklesu okolní teploty na 15 °C (Brhel, 2007).



Obr. 1: Ischemická fáze.

### 3.1.2 Fáze cyanotická

Ve druhé fázi dochází k cyanóze, kdy spasmus arteriol stále přetrvává a stagnující krev je neokysličená. Postižené prsty se zbarvují do modrofialova (obr. 2), což je způsobeno nedostatkem kyslíku v krvi a následným zvýšeným obsahem neokysličeného hemoglobinu v drobných cévách (Brhel, 2007; Vokurka a kol., 2005).



Obr. 2: Cyanotická fáze (thehavenhealingcentre.co.uk 2008).

### 3.1.3 Fáze hyperemická

V poslední fázi dochází následkem zahřátí a vazodilatačních látek k reaktivní hyperémii. Křeč digitálních arterií zmizí a rozšířené kapiláry se rychle plní okysličenou krví (Brhel, 2007). Toto rychlé překrvení se projevuje zrudnutím postižených končetin, kdy lze pouhým okem pozorovat, jak mizí jasně ohraničená oblast (mezi bílou a červenou) a prsty červenají. Pacienti tuto fázi popisují jako bolestivou, pociťují mravenčení a pálení.

Někdy se stane, že k opětovnému rozšíření cév dojde na každém prstu v jiný čas. Pak lze na jedné ruce sledovat současně fázi ischemickou i hyperemickou. Na obrázku 3 je zachycen okamžik, kdy druhý a čtvrtý prst jsou výrazně bílé (ischemické), třetí a pátý prst jsou ve fázi hyperemické. Palec při tomto záchvatu postižen nebyl.



Obr. 3: Současný výskyt hyperemické a ischemické fáze.

Ovšem ne u každého pacienta se záchvat projeví všemi třemi fázemi. Přibližně ve 40 % případů se objevují pouze dvě fáze – zblednutí prstů s následným zčervenáním (Hofírek a kol., 2006). Vzácně, a to především u vážnějších případů, se objevuje jen cyanóza – takový Raynaud se označuje za atypický (Block a Sequeira, 2001).



## 4. Typy Raynaudova fenoménu

U Raynaudova fenoménu se rozlišuje primární a sekundární forma. O primární fenomén se jedná, pokud se vyloučí jakákoliv jiná základní systémová porucha, která by toto onemocnění způsobila. Za sekundární formu je označován stav, kdy ischemické záchvaty doprovázejí jiné choroby, které Raynaudovy projevy způsobují (Devulder a kol., 2011). Primární forma je většinou mírná a má celkem příznivou prognózu. Sekundární Raynaud ale bývá závažnější a ve výjimečných případech může vést až k amputaci prstů (Pope, 2007). Proto správné rozlišení těchto dvou forem je zásadní jak v diagnostice, tak v následné léčbě.

### 4.1 Primární Raynaudův fenomén

Primární fenomén se někdy označuje také jako Raynaudova nemoc. Vyvolávajícím momentem recidivujících vazospastických atak je působení chladu nebo stresu. Proč ale tepny nadměrně reagují na chlad spasmem, není dodnes zcela jasné. Primární RF je diagnostikován tehdy, není-li přítomno jiné onemocnění, které by tyto záchvaty způsobovalo. A jelikož fenomén vzniká z neznámé příčiny, je v některých literaturách označován jako idiopatický (Karetová a Staněk, 2007).

#### 4.1.1 Klinický obraz

Primární forma je záležitostí především mladých žen. U žen se onemocnění vyskytuje 5–6× častěji než u mužů. K prvním projevům dochází obvykle po pubertě, mezi 20. až 30. rokem. Pacientky mají neurovegetativní labilitu, migrény, nízký krevní tlak, zvýšenou potivost akrálních částí končetin, objevit se mohou i palpitace (bušení srdce) a rovněž u nich byla prokázána zvýšená vazokonstrikční pohotovost. Bolestivá vazospastická ataka trvá průměrně 30 minut. Postižení prstů bývá symetrické na obou končetinách. Palec postižen nebývá. Na rozdíl od sekundární formy, u primární nedochází k trofickým změnám na prstech. Příznaky většinou samy zmizí po těhotenství nebo po menopauze (Karetová a Staněk, 2007; Magyar, 2011).

Onemocnění je sice benigní, ale z revmatologického hlediska je nutné pacienta sledovat nejméně další dva roky od prvních příznaků. U některých případů totiž může dojít k rozvoji systémového onemocnění pojiva, nejčastěji k systémové sklerodermii (Dobrev, 2007).

#### 4.1.2 Primární forma s rizikem přechodu na systémové onemocnění pojiva

Příznaky RF mohou i několik let předcházet počátkům jiné systémové nemoci. Jsou běžně přítomné u sklerodermie, proto je důležité vždy vyloučit současný výskyt skryté základní systémové choroby. I u pacientů s mírnými projevy a normálními laboratorními hodnotami je určité riziko rozvoje přidruženého onemocnění. Výsledky analýzy více než 1000 pacientů s primárním RF, kteří byli léčeni na specializované klinice, ukázaly celkové riziko progresu 2 % a 6 % u pacientů, kteří byli sledováni více než 10 let (Landry a kol., 1996). Proto někteří autoři rozlišují pacienty s primární formou do dvou skupin:

- pacienti s primárním RF bez rizika přechodu v systémové onemocnění pojiva,
- pacienti s podezřením na sekundární RF, u kterých je přítomen některý z příznaků systémového onemocnění pojiva, ale nejsou u nich splněna diagnostická kritéria (Libigerová a kol., 2007).

#### 4.2 Sekundární Raynaudův fenomén

O sekundární formě se mluví jako o Raynaudově syndromu. Jedná se o tepenné uzávěry akrálních částí těla (nejčastěji prstů), které vedou k organickému poškození tepen. Raynaudův syndrom je výsledkem projevu jiné závažnější choroby.

##### 4.2.1 Klinický obraz

Sekundární forma fenoménu se vyskytuje u obou pohlaví v přibližně stejném poměru. Počátek vzniku obtíží se objevuje spíše v pozdějším věku, nejčastěji kolem 40. roku. U pacientů je přítomná typická barevná změna prstů, ale zpravidla chybí záchvatovitý charakter bolestí. Na rozdíl od primárního Raynauda totiž pacienti trpí téměř trvalými bolestmi prstů, které se zhoršují chladem. V pokročilých stádiích si nemocní mohou stěžovat na noční klidové bolesti. Poškození u sekundárního typu bývá asymetrické a nerovnoměrné. Barevné změny se mohou týkat jen některých prstů (poškození může být i palec) nebo jen určitých částí prstu a často pouze jedné ruky. Jelikož se jedná převážně o akrální uzávěry, pulzace na vřetenní (*arteria radialis*) a loketní tepně (*arteria ulnaris*) bývá obvykle hmatná. Důvodem, proč je sekundární RF závažnější než primární forma, je riziko rozvoje trofických kožních změn prstů až vznik defektů (digitálních ulcerací) a nekróz, což následně může ve

výjimečných případech vést i k amputaci prstů nebo části ruky (Karetová a Staněk, 2007; Pope, 2007).

Na obrázcích 4 a 5 jsou vidět trofické změny a gangréna, ke kterým u sekundárního Raynaudova fenoménu může dojít.



Obr. 4: Trofické změny u sekundárního RF (Karetová a Staněk, 2007).



Obr. 5: Gangréna akrálních článků prstů (Kmecová a kol., 2011).

Nejdůležitější rozdíly mezi primárním a sekundárním Raynaudovým fenoménem jsou zaznamenány v tabulce I.

Tab.I: Rozdíl mezi primárním a sekundárním Raynaudovým fenoménem (Pope, 2007; Karetová a Staněk, 2007).

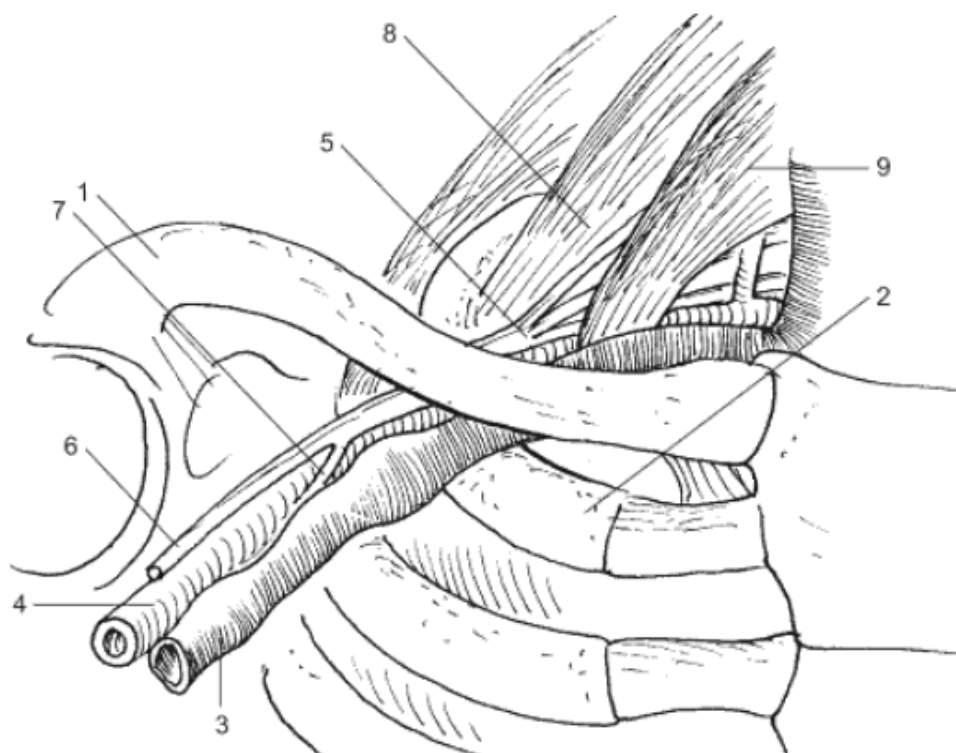
	Primární RF	Sekundární RF
pohlaví ženy : muži	cca 5 : 1	1 : 1
začátek potíží	po pubertě (do 30 let)	nad 30 let
symetrické postižení prstů	ano	ne
postižení palce	většinou ne	většinou ano
trofické změny	ne	ano
souvislost s jinou chorobou	ne	ano
současný výskyt hypotenze a migrény	většinou ano	vzácně
parametry zánětu	normální	mohou být zvýšené
antinukleární protilátky	nepřítomny	většinou přítomny
kapilaroskopie	normální	může být patologická
zkouška zavírání pěsti	normální	patologická
poškození endotelu	ne	často
výskyt komplikací	vzácně	ano
vznik gangrény	vzácně (jen povrchově)	běžně
familiární predispozice	ano	ano
zlepšení po určité době	ano, často	někdy

#### 4.2.2 Nemoci a stavy související s výskytem sekundárního RF

Existuje velké množství nemocí, při kterých je jedním z příznaků právě RF. Nejčastěji je způsoben autoimunitními chorobami jako revmatické nemoci a systémová onemocnění pojiva. V 95 % se vyskytuje jako sekundární projev u pacientů se systémovou sklerodermií, při které dochází k tuhnutí vaziva a ztenčování vrchní vrstvy kůže. U těchto pacientů barevné změny nepostihují jen prsty, ale i ušní boltce, jazyk a nos. Často se objevuje také při systémovém *lupusu erythematoses*, vaskulitidách (záněť cév) či revmatoidní artritidě (Cutolo a kol., 2006).

Další příčinou Raynaudova syndromu může být syndrom horní hrudní apertury, známé také pod anglickým názvem thoracic outlet syndrome (TOS), což je syndrom komprese neurovaskulárního svazku v oblasti horní hrudní apertury (Gregor a kol., 2006). Horní

hrudní apertura představuje prostor mezi šikmými hlubokými svaly krku *musculus scalenus anterior* a *musculus scalenus medius*, horním okrajem prvního žebra a dolním okrajem klíční kosti. Schéma je vyobrazeno na obrázku 6 (Krajíček a kol., 2007). Thoracic outlet syndrom je souhrnný název pro syndromy, jako jsou syndrom krčního žebra, skalenový syndrom, hyperabdukční syndrom nebo kostoklavikulární syndrom. Příčinou je komprese nervově cévního svazku, která je způsobená anatomickými strukturami v této oblasti – první žebro, krční žebro, klíční kost, skalenové svaly nebo vazivové pruhy. Příčinou ale může být i předchozí úraz (Gregor a kol., 2006).



Obr. 6: Schéma horní hrudní apertury. 1 – klíční kost, 2 – I. žebro, 3 – podpažní žíla (*vena axillaris*), 4 – podpažní tepna (*arteria axillaris*), 5 – pažní pleteň (*plexus brachialis*), 6 – středový nerv (*nervus medianus*), 7 – nervus ulnaris, 8 – *musculus scalenus medius*, 9 – *musculus scalenus anterior* (Krajíček a kol., 2007).

Sekundárního Raynauda mohou způsobovat také infekční onemocnění (parainfekční Raynaudův syndrom). Vyskytuje se u hepatitid, zejména chronické hepatitidy B. U některých pacientů s neobjasněným RF byla zaznamenána přítomnost parvoviru B19 (Harel a kol., 2000). V devadesátých letech byla prokázána spojitost RS s klišťetem přenášenou lymfskou borreliózou jako součást neuroborreliózy. U pacientky se náhle

rozvinul vážný Raynaudův syndrom a následně byla v jejím těle zjištěna přítomnost bakterie *Borrelia burgdorferi*. Po osmítýdenní léčbě doxycyklinem a methisoprinolem symptomy Raynaudova fenoménu zmizely a výrazně se snížila hladina protilátek proti bakterii *Borrelia burgdorferi* (Kristóf a kol., 1990). Některé zdroje uvádějí jako možnou příčinu i přítomnost žaludeční bakterie *Helicobacter pylori*. Autoři jedné studie však přisuzují spojitost mezi infekcí *Helicobacter pylori* a Raynaudovým syndromem zvýšení hladiny cytokinů a reaktantů akutní fáze, jako je C-reaktivní protein a fibrinogen (Hernando-Harder a kol., 2009).

S výskytem sekundárního RF souvisí i nervová onemocnění jako polyneuropatie (diabetická, paraneoplastická), poliomyelitida (dětská obrna), cervikobrachiální syndrom (porucha krční páteře) nebo syndrom karpálního tunelu. Karpální tunel se nachází na zápěstí a procházejí jím cévy a nervy. Syndrom karpálního tunelu vzniká při zúžení tunelu a následném útlaku středního nervu (*nervus medianus*) (Dufek, 2006).

Raynaudův syndrom mohou vyvolat také krevní onemocnění, např. paraproteinemie (přítomnost paraproteinu v krvi – krevní bílkovina imunoglobulinového charakteru), kryoglobulinemie (přítomnost chladových protilátek v krvi, které se při nižších teplotách sráží a způsobují ucpání drobných cév, po ohřátí stav vymizí) nebo stavy se zvýšenou viskozitou krve: polycytemie (zmnožení červených krvinek), trombocytóza (zvýšený počet krevních destiček) nebo leukémie (zmnožení bílých krvinek) (Brhel, 2007; Vokurka a kol., 2005).

Sekundární RF může vyvolat mnoho dalších faktorů a nemocí, jako jsou endokrinní onemocnění (zejména onemocnění štítné žlázy), zhoubné nádory (paraneoplastický RS), různé léky a chemikálie, selhání funkce ledvin, při kterém dochází k hromadění dusíkatých látek (močovina) v organizmu (urémie), omrzliny, ale také práce s vibrujícími nástroji. Syndrom z vibrací je v případě průkazu profesionální expozice vibracím považován za nemoc z povolání – profesionální RS (Block a Sequeira, 2001).

Přehled nemocí a stavů souvisejících s výskytem sekundárního RF jsou zaznamenány v tabulce II.

Tab.II: Nemoci a stavy související s výskytem sekundárního RF (upraveno podle Block a Sequeira 2001; Brhel 2007).

<p>systemová a revmatická onemocnění</p>	<p>systemová sklerodermie  systemový lupus erythematoses  revmatoidní artritida  Sjögrenův syndrom  Sharpův syndrom (overlap syndrom)  polymyozitida  dermatomyozitida  Takayasuova arteritida</p>
<p>onemocnění cév a vazospastické nemoci</p>	<p>Buergerova nemoc  vaskulitidy  Kawasakiho syndrom  trombóza tepen horních končetin  aneuryzma podklíčkové nebo pažní tepny  Prinzmetalova angina  migréna a cévní bolesti hlavy</p>
<p>syndromy horní hrudní apertury</p>	<p>syndrom krčního žebra  hyperabdukční syndrom  kostoklavikulární syndrom  skalenový syndrom</p>
<p>nervová onemocnění</p>	<p>polyneuropatie  poliomyelitida  syndrom karpálního tunelu  cervikobrachiální syndrom  syringomyelie</p>
<p>endokrinní onemocnění</p>	<p>hypotyreóza  feochromocytom</p>
<p>krevní onemocnění</p>	<p>paraproteinemie  kryoglobulinemie  hyperfibrinogenemie  nemoc z chladových aglutininů (protilátek)  polycytemie  trombocytóza  leukemie</p>
<p>infekční onemocnění</p>	<p>borrelióza  mononukleóza  hepatitida A, B, C  Helicobacter pylori</p>

maligní onemocnění	karcinoidní syndrom karcinom vaječníku angiocentrický lymfom
působení chemikálií a léků	blokátory beta-adrenergního systému bleomycin vinblastin nemoci z vinylchloridu nemoci z toxických kovů (olovo, arsen) interferon alfa, beta tegafur intoxikace námelovými alkaloidy a nikotinem
ostatní	vibrace omrzliny urémie používání podpažních berlí (crutch pressure)



## 5. Výskyt RF v populaci

Údaje o prevalenci Raynaudova fenoménu se v jednotlivých publikacích poměrně liší. Některé zdroje udávají výskyt RF 1,9–4,6 %, jiné údaje uvádějí prevalenci dokonce v rozmezí 5–30 %, přičemž ženy jsou tímto onemocněním postiženy 5× častěji (Cheng a kol., 2003). Rozšíření RF je celosvětové, nicméně byla prokázána jeho zvýšená prevalence v chladných podnebí, kde riziko vystavení nízkým okolním teplotám je největší. V Charlestonu v Jižní Karolíně (USA) byl RF zaznamenán u 5,7 % žen a 4,3 % mužů. O něco nižší výskyt byl zjištěn v další teplé oblasti ve španělské Barceloně. Tam se onemocnění vyskytovalo u 4,7 % žen a 3,2 % mužů, přičemž v 89 % se jednalo o primární formu. Naopak v Tarentaise ve Francii, kde je průměrná lednová teplota mínus 0,4 °C, je prevalence znatelně vyšší – 20,1 % u žen a 13,5 % u mužů (Riera a kol., 1993; Maricq a kol., 1993).

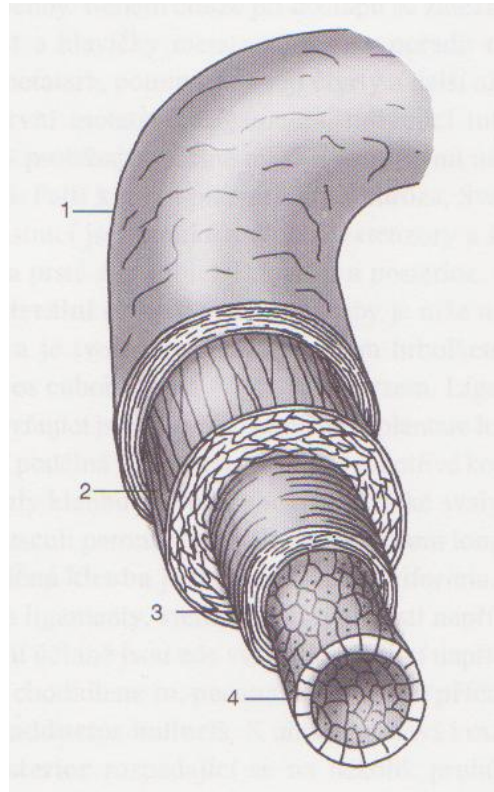
Podle Framinghamské studie, která se 16 let zabývala sledováním 4182 osob, byla zjištěna prevalence 9,6 % u žen a 8,1 % u mužů. Z toho v 81,4 % se jednalo o primární Raynaudův fenomén a u 19,7 % žen a 18,6 % mužů byl potvrzen sekundární Raynaud. Nejčastější příčinou sekundárního RF bylo užívání beta-blokátorů (34,2 %), syndrom karpálního syndromu (10,5 %) a revmatoidní artritida (7,2 %). Osoby s tímto onemocněním si stěžovaly na neobvyklou bolest na hrudi, která se vyskytovala rovnoměrně u mužů i žen u obou typů RF. Přítomna byla rovněž migréna, která byla daleko častější u žen (14,4 %) než u mužů (5,0 %). Vznik Raynaudova fenoménu v důsledku práce s vibrujícími nástroji byl prokázán u 14,6 % postižených (Brand a kol., 1997).

Příčinou rozdílných údajů o výskytu RF jsou kromě geografické polohy také nejasně nastavená kritéria pro diagnostikování případů. Jedním z diagnostických požadavků bývá pozorování vazospastických epizod, které však málokdy nastanou právě v přítomnosti doktora. Někdy lékaři u lehčích nebo neúplných příznakových forem zlehčují příznaky a RF nestanoví vůbec. V jiných případech může k nadhodnocení výskytu primárního RF přispět chybné diagnostikování akrocyanózy, která někdy bývá omylem označena za variantu primárního RF (Block a Sequeira, 2001; Zeman, 2008).

## 6. Proč a jak Raynaudův fenomén vzniká

V roce 1862 uvedl Maurice Raynaud, že místní asfyxie končetin je výsledkem zvýšené dráždivosti centrálních částí míchy, které řídí cévní inervaci. Po 70 letech však Lewis prohlásil, že příčina RF není centrální, nýbrž periferní. Podle něho docházelo ke spasmům na tepnách prstů a cévní stěna byla lokálně porušena, proto se domníval, že se nejedná o výsledek činnosti vazomotorických nervů. Co je příčinou vzniku a rozvoje (etiopatogenezi) Raynaudova fenoménu však není dodnes zcela objasněno. Navzdory důkazům, které naznačují, že u většiny pacientů jsou za fenomén zodpovědné zejména periferní mechanismy, je pravděpodobné, že přispívají i mechanismy centrální, protože v některých případech dochází k poškození vnitřních orgánů. Většina studií se zaměřuje na patogenezi především primárního RF a sekundárního RF vyvolaného systémovou sklerodermií a prací s vibrujícími přístroji. Ačkoli primární forma RF není sama o sobě závažným onemocněním, vědci i lékaři se její patogenezi věnují a snaží se najít odpověď na otázku, proč u pacientů se systémovou sklerodermií, na rozdíl od pacientů s primárním RF, dochází k nevratné digitální ischemii (Herrick, 2005).

Patogeneze Raynaudova fenoménu by mohla být vysvětlena na základě poruchy řízení neuroendotelových kontrolních mechanismů. Klíčovým jevem je nerovnováha mezi vazokonstrikcí a vazodilatací ve prospěch vazokonstrikce. Výsledky studií poukazují na abnormality ve stěně krevních cév, včetně endotelu a hladkého svalstva (obr. 7), v neurální kontrole cévního napětí (tonus) a na neobvyklosti v krevním oběhu (aktivace krevních destiček, oxidační stres). Lze tedy tyto abnormality rozdělit na cévní, nervové a krevní (Herrick, 2005).



Obr. 7: Schéma stavby cévy. 1 – vazivová vrstva (*tunica adventitia*), 2 – svalová vrstva (*tunica media*), 3 – elastická vlákna (membrána *elastica interna*), 4 – endotelová vrstva (*tunica intima*) (Elišková a Naňka, 2006).

## 6.1 Cévní abnormality

### 6.1.1 Strukturální abnormality

Ačkoli se drobné mikrovaskulární abnormality mohou vyskytnout i u primární formy, jsou strukturální změny sledovány hlavně u sekundárního RF. Ke stavebním změnám dochází u drobných cév i digitálních tepen. Zaznamenána byla také hypertrofie arteriálního hladkého svalstva. Strukturální změny byly sledovány u pacientů se systémovou sklerodermií i u pacientů s Raynaudovým syndromem vyvolaným prací s vibrujícími přístroji (Herrick, 2005).

### 6.1.2 Funkční abnormality

Funkční abnormality odráží především vadu endotelu. Dříve se předpokládalo, že endotel je jen pasivní bariéra. Ve skutečnosti je to ale vysoce aktivní vrstva buněk, která

produkuje celou škálu vazoaktivních látek, včetně vazokonstriktorů a vazodilatátorů. Pokud se endotel aktivuje nebo poškodí, dojde k narušení rovnováhy mezi vazokonstrikcí a vazodilatací a do popředí se dostanou vazokonstrikční pochody. Navíc se endotel může stát prosrážlivým a prozánětlivým. V patogenezi primárního Raynaudova fenoménu jde nejčastěji o funkční vadu, nicméně hlavním aktérem nebývají endotelové změny (Herrick, 2005).

#### **6.1.2.1 Poškození vazodilatace závislé na endotelu**

Některé studie udávají, že u pacientů s RF dochází k poškození vazodilatace závislé na endotelu dříve než k poškození vazodilatace na endotelu nezávislé. Tato oblast zkoumání byla usnadněna vývojem neinvazivní techniky k měření vazodilatace malých i velkých cév – iontoforézy. Iontoforéza s acetylcholin chloridem je endoteliálně závislá, protože je závislá na oxidu dusnatém (NO) produkovaném uvnitř endotelu. Iontoforéza s nitroprusidem sodným (látka rozšiřující cévy) je na endotelu nezávislá, jelikož nitroprusid působí jako dárce oxidu dusnatého a endotel je tak v podstatě obejit. Některé výsledky studií jsou protichůdné. Nicméně ve většině případů se vědci přiklánějí k názoru, že u pacientů se SSc dochází k narušení vazodilatace závislé na endotelu. U primárního fenoménu a syndromu způsobeného vibracemi bylo zaznamenáno poškození vazodilatace jak závislé, tak i nezávislé na endotelu (Herrick, 2005; Khan a kol., 1997).

#### **6.1.2.2 Snížená produkce vazodilatátorů**

Endotel produkuje velké množství vazodilatačních látek, např. oxid dusnatý a prostacyklin. Pokud je endotel poškozený, může být jejich produkce snížena. Nedostatek oxidu dusnatého tak zřejmě přispívá k patogenezi RF. Oxid dusnatý zvyšuje krevní oběh, hraje tudíž významnou roli v oblasti terapie (Anderson a kol., 2002). Vliv NO potvrzuje také studie 20 pacientů s primárním RF a 20 pacientů se sekundárním RF, která uvedla, že byly zaznamenány vyšší hladiny asymetrického dimetylargininu (endogenní inhibitor syntázy oxidu dusnatého) a endotelinu-1 (dosud nejúčinnější izolovaná vazokonstrikční látka) u skupiny se sekundárním Raynaudem (Rajagopalan a kol., 2003).

U prostacyklinu byla zjištěna jeho snížená produkce při vystavení nízkým teplotám. Jestli se ale nižší hladina prostacyklinu podílí na patogenezi RF, není prozatím zcela potvrzené (Herrick, 2005).

### **6.1.2.3 Zvýšená vazokonstrikce**

Endotel produkuje také vazokonstriktory. Největší pozornost je věnována endotelinu-1, což je extrémně silný vazokonstriktor s účinky na vaskulární remodelaci. Nadměrně se projevuje u sklerodermatózní kůže a u nemocných se systémovou sklerodermií je podstatné, že má profibrotické vlastnosti. Činnost endotelinu-1 se však nechá zablokovat antagonisty receptorů. Po podání bosentanu (antagonista endotelin-1 receptoru) došlo ke zlepšení u pacientů se SSc, kteří trpěli plicní arteriální hypertenzí a digitálními ulceracemi. Endotelin-1 pravděpodobně hraje roli také v patogenezi primárního RF i syndromu způsobeného vibracemi (Herrick, 2005; Korn a kol., 2004).

Dalším vazoaktivním peptidem s vazokonstrikčními a profibrotickými vlastnostmi je angiotenzin. I přesto, že se inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu běžně používají u pacientů se sklerodermickou renální krizí, přínos renin-angiotenzinového systému u primárního a sekundárního RF je nejasný. Byla však zjištěna zvýšená hladina angiotenzinu II u pacientů s difúzní kožní systémovou sklerodermií. Vědci se proto domnívají, že inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu mají vliv na endoteliální funkce a že antagonisté angiotenzin II receptorů jsou zodpovědní za snížení četnosti a vážnosti atak u primárního RF i u RF spojeného se systémovou sklerodermií (Herrick, 2005).

Vazokonstrikce bývá často vyvolána chladem. Furspan a kol. se domnívali, že je to způsobené zvýšenou aktivitou protein tyrozinkinázy. Vycházeli z pokusu, kdy po ochlazení ze 37 °C na 31 °C došlo u zdravých jedinců k rozšíření tepen, kdežto u pacientů s RF se tepny zúžily. V přítomnosti inhibitoru tyrozinfosfatázy se reakce tepen zdravých subjektů nezměnila, tepny pacientů s RF však zareagovaly podstatně větším smrštěním. Při 37 °C byla fosforylace tyrozinu u obou skupin podobná, po ochlazení na 31 °C však došlo u skupiny s RF (oproti zdravým jedincům) ke zvýšené fosforylaci tyrozinu (Furspan a kol., 2005).

## **6.2 Nervové abnormality**

### **6.2.1 Periferní mechanismus**

Sympatický nervový systém je hlavním aktérem v termoregulaci, a proto je pravděpodobné, že autonomní nervový systém přispívá k patogenezi primárního i sekundárního RF centrálními i periferními mechanismy. Nervový systém byl u systémové

sklerodermie ve výzkumech dlouho opomíjenou oblastí. Čím dál tím více se však u SSc objevuje periferní postižení nervů (neuropatie). Procesu se zřejmě účastní celá škála neurotransmiterů, které komunikují se senzory nervových vláken a se sympatickými vazokonstrikčními a vazodilatačními nervy. Neuropatie je popsána i u syndromu z vibrací, kde se často objevuje parestézie (Herrick, 2005).

### **6.2.2 Narušená vazodilatace**

Nervy zásobující krevní cévy produkují množství vazodilatačních látek. Nejprostudovanější je kalcitonin gene-related peptid (calcitonin gene-related peptide, CGRP). Imunohistochemickými studii biopsií kůže prstů pacientů se SSc a primárním RF bylo zjištěno snížení CGRP-imunoreaktivních nervových vláken. U syndromu z vibrací byl rovněž zaznamenán pokles panneuronálního markeru protein genového produktu 9.5, což naznačuje, že úbytek kalcitonin gene-related peptidu by mohl být důsledkem poškození periferních nervů. Deficit CGRP má tedy zřejmě na vazodilataci negativní vliv (Herrick, 2005).

### **6.2.3 Zvýšená vazokonstrikce**

Zkoumána byla také role adrenoreceptorů. Vazokonstrikce na noradrenalin je zprostředkována  $\alpha_1$  a  $\alpha_2$ -adrenoreceptory. V regulaci digitálního cévního tonu jsou významnější  $\alpha_2$ -adrenoreceptory a jejich aktivita u hladkého svalstva je zvýšena chladem. Studii bylo zjištěno, že rovnováha mezi  $\alpha_1$  a  $\alpha_2$ -adrenoreceptory se u proximálních a okrajových tepen liší – reakce  $\alpha_2$ -adrenoreceptorů byla u digitálních tepen vyšší. U nemocných s difúzní systémovou sklerodermií došlo v oblasti hladkého svalstva cév kůže ke zvýšení aktivity  $\alpha_2$ -adrenoreceptorů, přičemž tato zvýšená reaktivita nebyla na endotelu závislá. Aktivace  $\alpha_2$ -adrenoreceptorů má tedy za následek zvýšenou vazokonstrikci a lze proto usuzovat, že zvýšený projev periferních  $\alpha_2$ -adrenoreceptorů může přispívat ke vzniku Raynaudova fenoménu (Herrick, 2005).

### **6.2.4 Centrální mechanismus**

U mnoha pacientů jsou vazospastické ataky vyvolané stresem, na patogenezi RF se tedy nejspíš podílejí i složky centrálního nervového systému. Studii bylo zjištěno, že pacienti

s primárním RF reagovali odlišně na varovnou reakci vyvolanou emocionálním stresem než zdraví jedinci. Tato varovná reakce zahrnuje vazodilataci svalů předloktí a vazokonstrikci v kožní cirkulaci prstů. A právě vazokonstrikce v reakci na chladové podněty byla u pacientů s primárním RF prodloužena a souvisela se zvýšením hladiny endotelinu-1. Autoři studie uvedli, že zatímco centrální nervové mechanismy čas vazokonstrikce prodlužují, u endotelinu-1 došlo ke znásobení jeho účinků, a tedy i k silnější vazokonstrikci (Edwards a kol., 1999).

### **6.3 Krevní abnormality**

Patogeneze RF se účastní mnoho cirkulačních faktorů. Nejzásadnější je aktivace krevních destiček, poškození fibrinolýzy a oxidační stres. Určitou roli hraje i snížená schopnost deformace červených krvinek, která odráží poškození membrány erytrocytů volnými radikály (zejména u SSc). U pacientů s primárním RF byla při ochlazení zaznamenána také zvýšená viskozita krve (Herrick, 2005).

#### **6.3.1 Aktivace krevních destiček a bílých krvinek**

Aktivace krevních destiček se může projevit zvýšenou hladinou cirkulujících tromboxanů a  $\beta$ -tromboglobulinů uvolněných  $\alpha$ -granulemi destiček. Tromboxan je silná vazokonstrikční látka se schopností shlukovat trombocyty. Zvýšená syntéza tromboxanu byla zjištěna u pacientů se SSc (především po ochlazení) a pravděpodobně se podílí na vzniku vazospastických atak. Za RF může být zřejmě zodpovědný i další vazokonstriktor produkovaný destičkami – serotonin. Aktivaci trombocytů mohou vyvolat také vibrace, a to jak u pacientů se syndromem z vibrací, tak i u zdravých jedinců. Aktivace krevních destiček byla shledána také u primárního RF.

U pacientů s primárním RF, systémovou sklerodermií a syndromem z vibrací byla zjištěna také aktivace bílých krvinek, která pravděpodobně přispívá k oxidačnímu stresu (Herrick, 2005).

#### **6.3.2 Fibrinolýza**

U nemocných s primárním RF je fibrinolýza (rozpuštění krevní sraženiny) zřejmě v pořádku, u pacientů se systémovou sklerodermií je však schopnost fibrinolýzy poškozena.

Byla u nich zjištěna vysoká hladina antigenu tkáňového aktivátoru plazminogenu, který je produkován endotelovými buňkami a který může být tudíž uvolněn ve fázi endoteliální aktivace. U části nemocných se SSc pak může dojít ke snížení funkce fibrinu a mohou být náchylnější k cévním obstrukcím (Herrick, 2005).

### 6.3.3 Oxidační stres

Peroxidací lipidů buněčné membrány zřejmě oxidační stres u pacientů se SSc přispívá k poškození endoteliálních buněk. Při vazospasmech tak může docházet k opakovaným epizodám ischemického a reperfučního poškození, při kterém se uvolňují volné radikály, které znovu zesilují spasmy s následným rozvojem ischemických lézí. Oxidační stres může vyvolat i primární formu. Výsledky studií ukazují, že oxidační stres způsobil zvýšení volných radikálů a snížení antioxidantu kyseliny askorbové u pacientů se SSc i primárním RF (Herrick, 2005; Fojtík, 2006).

## 6.4 Další faktory

- **Kouření**

U pacientů se systémovou sklerodermií byla zjištěna spojitost mezi kouřením cigaret a vážnou digitální ischemií. Kouření poškozuje endotel, narušuje fibrinolýzu a může zvýšit viskozitu krve. Ovlivnit pravděpodobně může i syndrom z vibrací. Kouření je ale spíše spojeno s vážností RF, nikoliv se zvyšováním náchylnosti ke vzniku RF (Herrick, 2005).

- **Dědičnost**

Výskyt RF je s velkou pravděpodobností geneticky podmíněn. Raynaudův fenomén, který se objeví před 40. rokem věku, se často vyskytne i u dalších členů rodiny (Němec a Bočkayová, 2007).

- **Hormonální faktory**

RF se mnohem častěji vyskytuje u žen než u mužů. Vysvětlením by mohl být menstruační cyklus a ženské pohlavní hormony, které se podílejí na regulaci kožního prokrvení. Například estrogen podporuje zvýšenou citlivost na vazokonstrikční působení katecholaminů (Hofírek a kol., 2006).



- **Laboratorní práce s rozpouštědly**

U laboratorních pracovníků, kteří manipulují s rozpouštědly, byl zjištěn dvojnásobný výskyt vážného RF. Výzkumem bylo zjištěno, že 8 % laborantů, kteří pracovali s rozpouštědly, onemocněli vážným RF v porovnání s 3 %, kteří s rozpouštědly nepracovali. Pokud přicházeli do kontaktu s xylenem, toluenem, acetonem nebo chlorovanými rozpouštědly, bylo u nich 9× vyšší riziko vzniku RF. Vyšší prevalence byla spojena také s delší dobou práce s xylenem nebo toluenem (Purdie a kol., 2011).

Po analýze několika set jedinců z Framinghamské studie se předpokládá, že na vzniku RF se podílejí i různé rizikové faktory v závislosti na pohlaví. U žen byla zjištěna pozitivní asociace pro vznik RF s požíváním alkoholu a stavem manželství. U mužů tyto dva faktory nehrály významnou roli. Zato u nich byla zjištěna spojitost RF s vyšším věkem a kouřením, která naopak nebyla prokázána u žen. Zkoumán byl také vliv hypertenze, hypercholesterolemie a cukrovky, ale spojitost objevena nebyla (Fraenkel a kol., 1999).

Souhrn nejzásadnějších příčin vzniku Raynaudova fenoménu jsou zapsány v tabulce III.

Tab. III: Možné příčiny vzniku Raynaudova fenoménu.

snížená vazodilatace	nedostatek oxidu dusnatého nedostatek prostacyklinu deficit CGRP (kalcitonin gene-related peptid)
zvýšená vazokonstrikce	zvýšená činnost endotelinu-1 zvýšená činnost angiotenzinu aktivace adrenoreceptorů zvýšená aktivita tyrozinkinázy
poškození endotelu	oxidační stres (kouření)
krevní příčiny	zvýšená aktivace krevních destiček snížená schopnost deformace červených krvinek poškození fibrinolýzy zvýšená viskozita krve

## 7. Diagnostika

Diagnostika Raynaudova fenoménu se zakládá zejména na pečlivé anamnéze a klinickém vyšetření. Je důležité potvrdit, že se opravdu jedná o RF, a vyloučit všechny možné sekundární příčiny, protože RF může být doprovodným symptomem jiných základních, a většinou závažnějších, onemocnění. Diferenciální diagnostika RF je značně rozsáhlá a vyžaduje spolupráci mnoha oborů, např. angiologie, imunologie, revmatologie, neurologie, chirurgie, dermatologie, a v případě profesionálního RS i pracovního lékařství. Diferenciální diagnostice u pacienta je nutné se věnovat delší časové období. Pacienty je potřeba preventivně monitorovat a provádět u nich diferenciálně diagnostické úkony. Označit nemoc za primární typ se doporučuje minimálně po dvou letech intenzivního sledování. Podstatné je rovněž prokázání vazospasmu a snížený průtok v periférii. K tomu slouží provokační chladové testy a přístrojové zobrazovací techniky (Zeman, 2008; Hofírek a kol., 2006). Vhodný postup pro diagnostikování RF by se nechal shrnout do třech bodů – anamnéza a klinické vyšetření, laboratorní vyšetření a pomocná vyšetření.

### 7.1 Anamnéza a klinické vyšetření

Lékař by měl od pacienta zjistit, jak často se záchvaty dostavují, jejich průběh, dobu trvání, zda jsou záchvaty symetrické a zda postihují palce. Důležité je prozkoumat prsty, jestli u nich nedochází k trofickým změnám. Výskyt ulcerací a drobných nekrotizací je totiž charakteristickým příznakem sekundárního RF. Pozornost by měla být věnována také nehtům, především klidnosti nehtového valu a homogenitě nehtových lůžek. Vhodné je změřit krevní tlak na obou končetinách a zjistit, zda dotyčný užívá nějaké léky. Vyšetřující by se měl zaměřit na možnou přítomnost jiných přidružených onemocnění a stavů vedoucích k vazospasmu, např. oslabené pulzace, útlakové syndromy (vhodné je provést manévr na možný syndrom horní hrudní apertury) nebo abnormální neurologický nálezy (Kmecová a kol., 2011; Magyar, 2011). Lékař by se měl pacienta zeptat také na hojivost drobných poranění ruky a prstů, zda v poslední době prodělal nějaká oční onemocnění nebo má jiné oční, kloubní či kožní problémy. Je důležité se informovat, v jakém oboru dotyčný pracuje (např. dělník pracující s vibrujícími nástroji, laboratorní pracovník přicházející do styku s rozpouštědly), a tím případně zjistit příčinu záchvatů.

### 7.1.1 Funkční testy

K posouzení, zda se jedná o primární nebo sekundární formu RF, je užitečná především zkouška otevírání a zavírání pěsti. Lékař při ní stlačí vřetenní a loketní tepnu v oblasti zápěstí a pacient otevírá a zavírá ruku v pěst. Prsty následkem ischemie po chvíli zbledají. U primárního Raynaudova fenoménu by měly všechny prsty po uvolnění komprese tepen plynule zčervenat. U sekundárního typu je zčervenání prstů nerovnoměrné a na některých prstech (v místě tepenných uzávěrů) opožděné, protože na rozdíl od primární formy jsou tyto uzávěry způsobeny organickým poškozením tepen (Karetová a Staněk, 2007).

Obdobou zkoušky otevírání a zavírání pěsti je Allenův test. Pacient otevírá a zavírá pěst a lékař mu přitom komprimuje vřetenní tepnu. Je-li loketní tepna uzavřena, pak zblednutí prstů trvá tak dlouho, dokud se komprimuje vřetenní tepna. Test se poté opakuje s kompresí loketní tepny. Díky tomuto testu lze přibližně odhadnout, ve které tepně se uzávěr nachází (Karetová a Staněk, 2007).

## 7.2 Laboratorní vyšetření

K vyloučení sekundární příčiny Raynaudových záchvatů je důležité provést laboratorní vyšetření. Prioritní je především imunologické vyšetření na:

- revmatoidní faktor (latex),
- antinukleární protilátky (ANA),
- protilátky proti extrahovaným antigenům (ENA screening): anti-Scl-70 (autoprotilátky proti Scl-70 antigenu topoizomeráze) a anti-dsDNA (orgánově nespecifické autoprotilátky proti dvouvláknové DNA), které jsou vysoce specifické pro systémovou sklerodermii a systémový *lupus erythematoses*,
- elektroforéza bílkovin (paraproteinu),
- imunoglobuliny a kryoglobulin,
- hladina antistreptolysinu o (ASLO),
- cirkulující imunokomplexy (CIK),
- C3 a C4 složky komplementu,
- protilátky proti cytoplazmě neutrofilů (ANCA).

Vyšetřit by se měl rovněž krevní obraz, sedimentace erytrocytů (FW), vnitřní prostředí organismu, tyrotropin (THS) a doporučováno je také chemické vyšetření moči (Kmecová a kol., 2011; Magyar, 2011).

## **7.3 Pomocná vyšetření**

### **7.3.1 Chladový provokační test**

Nestává se příliš často, aby k záchvatovitým vazospasmům došlo přímo v ordinaci před lékařem. K vyvolání záchvatu a sledování jeho průběhu slouží provokační chladové testy. V praxi se používá především chladový test podle Rejska, tedy chlazení končetin v průtokové vodě po dobu 10 minut, přičemž horní končetiny musí být ponořeny ve vodě do půlky paží, dolní končetiny po kolena. Dříve byla doporučovaná teplota vody 10 °C. Díky takto studené vodě ale bylo vyšetření velice nepříjemné až bolestivé. Později se ukázalo, že efektivní je i chlazení na 15 °C, u dětí případně jen na 17 °C. Chladový test s teplotou vody 10 °C se ale dál doporučuje dělat v oblasti pracovního lékařství nebo v případě nejasných výsledků předchozího vyšetření. Po chladovém testu následuje fotopletyzmozografické vyšetření (Menzlová, 2008). Chladový provokační test je standardně prováděn na odděleních pracovního lékařství.

### **7.3.2 Přístrojové zobrazovací techniky**

- **Dopplerovský ultrazvuk, Dopplerovský detektor**

Vyšetření dopplerovským ultrazvukem slouží k měření rychlosti toku krve a charakteru průtoku na periferních tepnách končetin, včetně tepen palmárního a plantárního oblouku. Zachytit se nechá rovněž drobné tepenné řečiště prstů. Informace o tíži ischemie zajišťuje měření periferních tlaků dopplerovským detektorem.

- **Duplexní ultrasonografie**

Kombinací s dopplerovským zobrazením rychlosti proudění krve je touto metodou možné vyobrazení cév a posouzení stavu struktur jejich stěn. Vyšetření má význam při prokazování průchodnosti tepen a při pátrání po útlakových syndromech.

- **Kontrastní angiografie**

Vstříknutím kontrastní látky do tepenného řečiště dojde po rentgenovém ozáření ke zobrazení tepen. Rovněž je možné provést zobrazení reakce na aplikaci vazodilatační látky. Kontrastní angiografie se používá hlavně při výskytu defektů na končetinách.

- **Laserová dopplerovská fluxmetrie**

Jde o moderní metodu, která slouží k posouzení periferní cirkulace a mikrocirkulace (Hofírek a kol., 2006).

- **Pletyzmografie**

Prstová pletyzmografie je neinvazivní metoda, kterou se měří změny objemu prstu a získává informace o velikosti průtoku krve. Metoda je využitelná v mnoha klinických oborech, v poslední době se však používá zejména v pracovním lékařství k posouzení stavu prokrvení periferie končetin u osob, jejichž končetiny jsou vystavovány nadlimitním vibracím. Při zátěžové pletyzmografii musí pacient podstoupit chladový provokační test. Pletyzmografickým záznamem před chladovým testem (při pokojové teplotě) a po chladovém testu se dokumentuje stav prokrvení. Je-li nález nefyziologický, je dalším krokem aplikace farmakologických nebo tepelných vazodilatačních podnětů. Lékař poté vyhodnotí záznamy pletyzmografických křivek (Menzlová, 2008).

- **EMG a RTG vyšetření**

Běžně se provádí také elektromyografické vyšetření (EMG), kterým se měří elektrická aktivita svalů a nervů. Vhodné je rovněž udělat rentgen hrudníku a horní hrudní apertury (k vyloučení krčního žebra) (Kmecová a kol., 2011).

- **Kapilaroskopie**

Kapilaroskopie je neinvazivní vyšetřovací metodou mikrocirkulace, která umožňuje zobrazit kapiláry. Je významná v diferenciální diagnostice při rozlišování mezi primární a sekundární formou RF. Pacient by před začátkem vyšetření měl být adaptovaný na pokojovou teplotu (20–22 °C). Na čisté nehtové lůžko (vyšetření může být komplikováno používáním laku na nehty nebo umělých nehtů) se aplikuje kapka imerzního oleje pro lepší vyšetření kapilárních kliček a vyšetřuje se alespoň 8 prstů na obou horních končetinách (Libigerová a kol., 2007; Kmecová a kol., 2011).

Při samotném kapilaroskopickém vyhodnocení se pozornost soustřeďuje na počet kapilárních kliček, jejich tvar, šířku, barvu a charakter krevního proudu. U zdravých jedinců jsou do krevního oběhu zapojeny všechny kapiláry, které jsou zpravidla štíhlé, vysoké, symetricky uspořádané okolo nehtového lůžka a mají tvar obráceného u (obr. 8). Při výskytu jakékoliv abnormality v kapilaroskopickém obraze se s největší pravděpodobností jedná o sekundární RF. Nejčastěji je to přítomnost rozšířených kapilárních kliček – megakapilár (obr. 9). Již záchyt jediné kapilární kličky s průměrem větším než 50 mikrometrů představuje vysoké riziko vzniku systémového onemocnění pojiva. Megakapiláry byly dokonce nalezeny u všech pacientů se systémovou sklerodermií. Vzniknout mohou také hemoragie, které jsou způsobené narušením kapilární stěny (obr. 10). Vyskytují se již při časně fázi sklerodermie. U zdravých osob se hemoragie může objevit následkem poranění nebo nešetrnou manikúrou. Kapilární kličky někdy vykazují různorodé tvary a může nastat tzv. keříčkování kliček (obr. 11). Tento jev je charakteristický přítomností bohatě větvených shluků štíhlých i rozšířených kliček, které se svým tvarem podobají keříkům. Na sekundární příčinu RF je potřeba myslet i při sníženém počtu a nepravidelném uspořádání kapilárních kliček (Libigerová a kol., 2007).

Na obrázcích 8–11 je vidět rozdíl mezi normálním a abnormálním kapilaroskopickým obrazem.



Obr. 8: Normální kapilaroskopie  
(Libigerová a kol., 2007).



Obr. 9: Megakapiláry  
(Libigerová a kol., 2007).



Obr. 10: Dilatace kliček a hemoragie  
(Libigerová a kol., 2007).



Obr. 11: Keříčkování kliček  
(Libigerová a kol., 2007).

Při výskytu jakýchkoliv abnormálních nálezů a laboratorních výsledků je nutné provést další vyšetření specialistou. Při pozitivním imunologickém screeningu autoprotilátek se provádí další podrobnější imunologická a revmatologická vyšetření a interpretaci nálezů vykonává specialista v imunologii a revmatologii. K pozitivní serologii (u hepatitid či borreliózy) je nutné vyjádření lékaře infekčního oddělení. Pacient s pozitivním endokrinním nálezem (například u štítné žlázy vyšetření na FT4 a TSH) je odeslán k endokrinologovi. U pozitivního EMG se provádí neurologické vyšetření a neurolog zjišťuje původ

abnormálního nálezu. Ošetřování ulcerací je nezbytné konzultovat s dermatologem. Pacient s patologickými krevními hodnotami je doporučen k hematologickému vyšetření.

Správné diagnostikování RF není jednoduchou věcí, nicméně včasný záchyt hlavně sekundárních forem vede k rychlejšímu podchycení základního onemocnění a efektivnější léčbě.



## 8. Léčba

Léčba mírných forem primárního RF je obvykle konzervativní a nefarmakologická. Dodržováním preventivních opatření a určitou změnou životního stylu lze obtíže výrazně snížit. V případě, že je taková léčba nedostačující, je nutné přistoupit k farmakologické léčbě, která je nejčastěji zaměřená na podpoření vazodilatace. Ne všechny vazodilatační léky však mají příznivé účinky a často dochází ke ztrátě dlouhodobé účinnosti. Pokud tato léčba selže nebo se začnou objevovat dystrofické změny kůže a ulcerace, je vhodné přistoupit k intervenčním zákrokům, nejčastěji k sympatektomii. U sekundárního syndromu je důležité se zaměřit na léčbu základního onemocnění (Devulder a kol., 2011; Block a Sequeira, 2001).

### 8.1 Režimová opatření

- **Ochrana proti chladu**

Rozhodujícím opatřením, jak předejít Raynaudovým záchvatům, je zabránit prochladnutí nejen rukou a nohou, ale i celkovému prochladnutí organismu. Je proto vhodné nosit raději více vrstev volného oblečení, chybět by neměla ani čepice, šála a mnozí pacienti jistě ocení zimní kukly. Samozřejmostí jsou kvalitní rukavice (vhodnější jsou palčáky) a ponožky, které by měly být dostatečně volné a teplé. Do rukavic je možné také vložit hřejivé gelové polštářky. Pacienti by se měli snažit vyhýbat se zbytečně dlouhým pobytům v mrazivém počasí. Zamyslet by se měli také nad provozováním zimních sportů a soustředit zájem spíše na sporty letní (Němec a Bočkayová, 2007). Na trhu jsou dnes již speciální vyhřívané rukavice a vyhřívané vložky do bot. Nevýhodou je jejich poměrně vysoká pořizovací cena. Výběr je poměrně velký (v různých cenových relacích), pro vysokou účinnost rukavic a vložek je však zásadní vybrat skutečně kvalitní výrobek. Názory uživatelů na účinnost se ale poměrně rozcházejí.

- **Zmírnění stresu**

Druhým nejčastějším spouštěčem záchvatů je po chladu stres. Stresu se nelze zcela vyhnout, je však dobré se ho naučit lépe zvládat, s čímž může pomoci psycholog. K lepšímu vypořádání se se stresem je obecně vhodné změnit životní styl, což zahrnuje dostatek spánku (nejlépe osm hodin denně), pravidelnou fyzickou aktivitu, vyváženou stravu a věnování se osobním zálibám (Němec a Bočkayová, 2007).

- **Ukončení kouření cigaret**

Kouření značně zhoršuje obtíže, proto je pacientům doporučováno, aby frekvenci kouření snížili, nejlépe přestali kouřit úplně. Podobné účinky mají zřejmě i nikotinové náplasti a žvýkačky usnadňující odvykání kouření. Nekuřáci by se měli vyhýbat zakouřeným prostorům (Němec a Bočkayová, 2007).

- **Ochrana před vibracemi**

Raynaudův syndrom může být také způsobený dlouhodobou prací s ručně ovládaným pneumatickým nářadím nebo vibrujícími nástroji. Onemocnění patří mezi nemoci z povolání. Důležité je vyřadit pracovníka z expozice nadlimitním vibracím, které jsou přenášeny na horní končetiny. Prognóza je zde celkem příznivá, neboť zanecháním práce s vibrujícími nástroji je tendence k samovolnému uzdravení a u většiny pacientů tak není nutná další léčba (Brhel, 2007). Obtíže mohou zhoršovat také některé sporty, a záchvat se tak může objevit i v teplém prostředí. Rizikový je například box, volejbal nebo raketové sporty jako tenis či squash (Němec a Bočkayová, 2007; Holti, 1982).

- **Nošení laboratorních rukavic**

Výzkumem bylo zjištěno, že 81 % laborantů pracujících v histologických a cytologických laboratořích, manipuluje s mikroskopickými podložními sklíčky bez rukavic. Nošení vhodných rukavic je přitom velmi snadný způsob, jak značně snížit riziko působících rozpouštědel. Různá rozpouštědla vyžadují různé druhy rukavic, například pro práci s xylenem a toluenem poskytují výbornou ochranu vitonové rukavice (Purdie a kol., 2011).

Dalším důležitým preventivním opatřením je, aby se pacienti vyvarovali vazokonstrikčním lékům, jako jsou například beta-blokátory. Vyhýbat by se měli rovněž kofeinu. Uvažuje se také o tom, že speciální strava obohacená o rybí tuk, který obsahuje omega-3 mastné kyseliny, může být pro pacienty prospěšná, tato spekulace však zatím nebyla dostatečně prozkoumána (Lambova a Müller-Ladner, 2009).

## **8.2 Farmakologická léčba**

### **8.2.1 Vazodilatační terapie**

Vazodilatační terapie je celkově účinnější u primárního RF než u sekundárního, pravděpodobně kvůli větším cévním strukturálním změnám u sekundární formy.

#### **8.2.1.1 Blokátory kalciového kanálu**

Blokátory kalciového kanálu jsou stěžejní formou léčby. Jsou to vazodilatátory s přímým účinkem na hladké svalstvo cév, a navíc brání aktivaci krevních destiček. Léčba se zahajuje nízkou dávkou léku, která se postupně zvyšuje v závislosti na terapeutickém účinku, krevním tlaku a snášenlivosti pacientem. Blokátory kalciového kanálu snižují vážnost a četnost vazospastických záchvatů. Jejich předností je užívání ve formě tablet a nízká cena. Velkou nevýhodou jsou však nepříznivé vedlejší účinky – zčervenání tváře, hypotenze, bolesti hlavy, závratě, otoky kotníků nebo zácpa. V těchto případech je vhodné použít formu léku s pozvolným uvolňováním (Lambova a Müller-Ladner, 2009).

Nejprostudovanějším a nejčastěji používaným lékem je ze skupiny dihydropyridinů nifedipin. Nicméně i ostatní dihydropyridiny (nicardipin, amlodipin, isradipin a felodipin) se zdají být účinné a jsou upřednostňovány kvůli svým pozitivním účinkům na hladké svalstvo cév a nižšímu vlivu na funkci srdce (Block a Sequeira, 2001). Vedlejší účinky jsou častější u nifedipinu, což bývá důvod, proč někteří pacienti s jeho užíváním přestanou. V posledních letech se však používají retardované formy nifedipinu s pozvolným uvolňováním účinku, a dochází tak k minimalizaci některých vedlejších účinků. Naopak dobrou klinickou odezvu má isradipin, to dokazuje objektivní zlepšení nálezu na pletyzmografii (Němec a Bočkayová, 2007). U pacientů se systémovou sklerodermií bylo po léčbě felodipinem pozorováno hojení prstových ulcerací. Dihydropyridiny svými antioxidačními vlastnostmi rovněž zlepšují funkci endotelu, a to tak, že omezují katabolismus oxidu dusnatého (Lambova a Müller-Ladner, 2009).

#### **8.2.1.2 Prostacyklin**

Intravenózní terapie prostacykliny má prokazatelně dobré účinky u pacientů s vážným sekundárním syndromem, u kterých se vyskytují digitální ulcerace. Iloprost, syntetický analog prostacyklinu, navíc ulevuje od bolesti, snižuje frekvenci a vážnost vazospastických

atak. Během infuze iloprostu bývají přítomné vedlejší účinky: bolest hlavy, nevolnost, zvracení, průjem, bolest kloubů a svalů, horečka, hypotenze, arytmie nebo zčervenání a bolest v místě infuze. Kromě toho může iloprost vyvolat bolest na hrudi, obzvláště u pacientů s ischemickou chorobou srdeční. Existuje i orálně užívaná forma léku, nicméně studie zabývající se účinností této formy jsou protichůdné (Lambova a Müller-Ladner, 2009); Block a Sequeira, 2001).

Beraprost je perorálně užívaný analog prostacyklinu. Stejně jako iloprost má vazodilatační účinky a zabraňuje shlukování krevních destiček. Beraprost se podává v postupně se navyšujících dávkách, nicméně zvyšování dávky je limitováno vedlejšími účinky, jako je bolest hlavy, průjem nebo zčervenání v obličeji. Nicméně nejvýznamnějším vedlejším účinkem je zhoršení srdečního selhávání a anginy pectoris. Beraprost u pacientů s RF zlepšuje krevní průtok a zvyšuje teplotu kůže (Lambova a Müller-Ladner, 2009).

Dobré výsledky má intravenózně podávaný prostavasine. Jelikož ale způsobuje nadměrné prokrvení, bývá špatně snášen kardiaky.

### **8.2.1.3 Oxid dusnatý (NO) a CGRP**

Oxid dusnatý je vazodilatátor produkovaný endotelovými buňkami, který jako prekurzor využívá aminokyseliny L-arginin. Přijímáním nitroglycerinu a glycerin trinitrátu, kteří slouží jako dárci NO, dojde k uvolňování NO do krevního řečiště. To způsobí lokální vazodilataci, v jejímž důsledku dochází ke snížení vážnosti i četnosti Raynaudových záchvatů u pacientů s primární i sekundární formou. Nejčastějším vedlejším příznakem bývá bolest hlavy (Lambova a Müller-Ladner, 2009). Perorálně podávané nitráty se však v běžné praxi nepoužívají.

Kalcitonin gene-related peptid (CGRP) je silný vazodilatátor produkovaný periferními nervy. Nedostatek CGRP byl zaznamenán především u pacientů se sekundárním RF, konkrétně se systémovou sklerodermií. Studií se prokázalo, že dostatečným přísunem CGRP lze obtíže minimalizovat. Intravenózně podaný CGRP měl za následek významné zvýšení teploty kůže a zlepšení krevního průtoku. Téměř u poloviny zkoumaných se navíc dobře hojily digitální ulcerace. Vedlejší účinky této léčby je bolest hlavy, zčervenání v obličeji, průjem a hypotenze (Lambova a Müller-Ladner, 2009). V praxi se tento způsob léčby ale příliš nevyužívá.

## **8.2.2 Tlumení vazokonstrikce**

### **8.2.2.1 Inhibitory enzymu angiotenzin-konvertázy**

Inhibitory enzymu angiotenzin-konvertázy (angiotensin-converting enzyme – ACE) jsou silné vazodilatátory, které mají za úkol potlačit vazokonstrikci způsobenou angiotenzinem. Zabraňují tvorbě angiotenzinu II a rozpadu bradykininu, jehož funkcí je uvolňovat oxid dusnatý z endotelu. Nejpřesvědčivějším lékem této skupiny se zdá být quinapril. Jak moc velký je terapeutický účinek inhibitorů ACE, není zatím známé, ale jejich pozitivní účinek na funkci endotelu zvyšuje o tuto problematiku zájem dalších studií (Lambova a Müller-Ladner, 2009).

Přesný účinek antagonistů receptorů angiotenzinu II nejsou prozatím podrobně prostudované. Nicméně Dziadzio a kol. provedli studii, ve které srovnávali terapeutický účinek losartanu (ze skupiny sartanů) a retardovaného nifedipinu. Zjistili, že snížení vážnosti i frekvence vazospastických epizod u osob trpících primárním Raynaudem bylo znatelnější s použitím losartanu. Léčebný účinek je tedy větší než u nifedipinu a zřejmě také zlepšuje funkci endotelu (Dziadzio a kol., 1999). Přes pozitivní výsledek citované studie se ale lék do klinické praxe neprosadil.

### **8.2.2.2 Antagonisté receptorů endotelinu-1**

Endotelin (ET) je peptid, který hraje klíčovou roli v patogenezi RF. Má množství škodlivých efektů – způsobuje vazokonstrikci, fibrózu, záněty a cévní hypertrofii. Hlavní izoformou je u člověka ET-1, který má dva typy receptorů. Aktivací ET<sub>A</sub> dochází k vazokonstrikci a proliferaci hladkého svalstva cév. Kdežto funkcí ET<sub>B</sub> receptorů je usnadnit vazodilataci uvolněním svalových relaxantů, jako je oxid dusnatý a prostacyklin. Cílem antagonistů receptorů endotelinu-1 je co nejvíce inhibovat aktivaci právě ET<sub>A</sub>. Úspěch má především lék bosentan, který se používá u pacientů s digitálními ulceracemi. Bosentan je velice drahým lékem, a tak se využívá pouze u sklerodermie. Vedlejším účinkem tohoto léku je bolest hlavy a zvýšení jaterních enzymů. Kromě bosentanu se používá také sitaxsentan nebo ambrisentan (Lambova a Müller-Ladner, 2009).

### 8.2.2.3 Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

Fluoxetin je selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu, který se v praxi běžně používá k léčbě depresí. Snižuje serotonin, který funguje jako selektivní vazokonstriktor. Hladina serotoninu v krevní plazmě bývá u pacientů nízká. Pokud však dojde k agregaci krevních destiček, ve kterých se serotonin nachází, dojde ke zvýšení jeho hladiny. Fluoxetin způsobuje až 95% snížení obsahu serotoninu v trombocytech. Efektivností inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu se zabývala studie, která srovnávala terapeutický účinek fluoxetinu a nifedipinu u pacientů s primárním a sekundárním RF. Jak u skupiny pacientů léčených fluoxetinem, tak u skupiny léčené nifedipinem došlo ke zlepšení stavu a snížení četnosti záchvatů. Nicméně léčba fluoxetinem měla výsledky výrazně lepší. Největší odezva nastala u žen a u pacientů s primárním RF. U žen s primárním onemocněním, které byly léčeny fluoxetinem, navíc došlo k významnému zlepšení termografické odpovědi na chladové změny. U nifedipinu tomu tak nebylo. Výhodou fluoxetinu je téměř nulový výskyt vedlejších účinků. (Lambova a Müller-Ladner, 2009; Coleiro a kol., 2001).

## 8.3 Operativní zákroky

Pokud pacientům nepomůžou režimová opatření ani farmakologická léčba, přichází na řadu videotorakoskopická horní hrudní sympatektomie. Sympatikus způsobuje zužování cév a při tomto zákroku se sympatická nervová vlákna chirurgicky přeruší. Sympatektomie se provádí zejména u těžších případů a u nemocných s digitálními ulceracemi (Devulder a kol., 2011). Nevýhodou zákroku je krátkodobý účinek, proto se u primárního RF nepoužívá. Uplatnění nachází v léčbě ulcerací u sekundárního RS. Ačkoliv u 83–93 % pacientů došlo po hrudní sympatektomii k okamžitému zlepšení Raynaudových záchvatů, většině z nich se potíže po několika měsících opět vrátily. Thune a kol. ve své studii zjistili, že u 33 % pacientů vydržel pozitivní efekt sympatektomie průměrně ještě dalších 40 měsíců (Thune a kol., 2006). Přestože se symptomy v krátké době zase vrátily, ulcerace už se u pacientů během pětiletého sledování znovu neobjevily (Maga a kol., 2007).

Dalším možným zákrokem u vážných případů je stripping adventicie neboli odstranění zevní vrstvy cévy, v praxi se to však příliš neprovádí (Lambova a Müller-Ladner, 2009).

## **8.4 Jiné možnosti léčby**

### **8.4.1 Akupunktura**

Tradiční čínská medicína se v poslední době stává čím dál populárnější. Akupunktura je mimo jiné oblíbená i u lidí trpících funkčními chorobami. A zvedá se i počet pacientů, kteří se po neúspěšné léčbě primárního RF na akupunkturu obracejí. Appiah a kol. ve své studii prokázali zlepšení stavu u 65 % sledovaných. Došlo k významnému snížení četnosti výskytu vazospastických záchvatů. Co se týče doby trvání a závažnosti záchvatů, tak u těchto parametrů k žádným velkým změnám nedošlo. Sledovalo se také, jak dlouho snížená frekvence atak pacientům po akupunktuře vydržela. Tázáni byli po 7 měsících a 59 % z nich odpovědělo, že zlepšení u nich stále trvá. Ke změnám došlo i u kapilaroskopických parametrů, kde se značně snížil počet kapilár, ve kterých došlo k zástavě krevního oběhu. Nebyly zaznamenány žádné nepříznivé vedlejší účinky. Naopak u pacientů, kteří trpěli dlouhodobým šelestem v uších, došlo k jeho vymizení. Pozitivní efekt sledovaly také osoby s chronickým zánětem vedlejších nosních dutin (Appiah a kol., 1997).

### **8.4.2 Botulotoxin A**

Účinností botulotoxinu A se zabývala studie, která aplikovala pacientům trpícím klidovými bolestmi a ulceracemi injekci botulotoxinu A. Botulotoxin zaznamenal 100% úspěšnost v okamžitém zmizení bolestí. U 82 % pacientů došlo k samovolnému zahojení ulcerací a účinek trval po celou dobu studie (30 měsíců) (Van Beek a kol., 2007). Tato léčba je bezpečná a vedlejšími účinky jsou pouze bolest v místě vpichu injekce a přechodná svalová slabost (Fregene a kol., 2009).

### **8.4.3 Antioxidační terapie**

Proti oxidačnímu stresu, který se objevuje především u pacientů se systémovou sklerodermií, mají zřejmě prospěšné účinky antioxidanty, jež snižují ischemické a reperfuční poškození. Silné antioxidační účinky má probucol – látka, která se používá ke snížení hladiny cholesterolu, a pravděpodobně tak přispívá ke snížení frekvence a vážnosti vazospastických atak. Dalším antioxidantem s příznivým efektem je kyselina askorbová. Přesný vliv antioxidantů je však potřeba ještě lépe objasnit (Lambova a Müller-Ladner, 2009).

## 9. Diskuze

Výzkumy v oblasti Raynaudova fenoménu a ostatních vazoneuróz trvají desítky let, přesto však zůstává etiologie a patogeneze těchto onemocnění neobjasněna. Některými lékaři není RF dokonce považován za onemocnění a jeho závažnost je zlehčována. Ačkoliv se jedná o časté onemocnění, nemá stanovený přesný diagnostický algoritmus a péče o pacienty je poměrně roztržštěná. V praxi nezřídka panuje terapeutický nihilismus a pacienti se setkávají s tím, že jejich obtíže jsou označeny na nevýznamné a neléčitelné.

Naprostá většina postižených se dostane nejprve do kontaktu s praktickým lékařem, který vyjádří podezření na RF. Pacienty odesílá buď k angiologovi nebo cévnímu chirurgovi, který diagnózu potvrdí nebo vyvrátí. Angiolog provádí soubor základních vyšetření – detailní anamnézu a fyzikální vyšetření, duplexní sonografii tepen horních končetin, laboratorní testy včetně screeningu autoprotilátek – a na základě výsledků rozhoduje, zda se jedná o primární nebo sekundární onemocnění. Není však potřebné provádět komplexní vyšetření u všech pacientů. Pokud k lékaři přichází mladý člověk, který typickými obtížemi trpí delší dobu (často několik let), nemá na postižených končetinách žádné trofické kožní změny (defekty), záchvaty jsou symetrické a provokované výhradně chladem, nemá žádné další obtíže, které by upozorňovaly na přítomnost autoimunitního onemocnění, a základní laboratorní vyšetření je negativní, pak není nutné použít veškeré přístrojové zobrazovací techniky a detailnější laboratorní testování. V případě pozitivního nálezu některé z laboratorních nebo zobrazovacích metod se provádějí další vyšetření a pacient by měl být odeslán k příslušnému specialistovi. U pacientů s důvodným podezřením na sekundární etiologii (například náhlý vznik u žen středního věku), kde se obtíže objevily náhle a tíže je velká, je nezbytné provést kompletní vyšetření.

U postižených, kteří jsou v zaměstnání vystaveni vibracím, je lékařem prvního kontaktu obvykle závodní lékař, který by měl počínající známky Raynaudova syndromu rozpoznat a pacienta odeslat na oddělení pracovního lékařství. Tam se standardně provádí chladový provokační test a pletyzmografické vyšetření k potvrzení diagnózy. V případě potřeby dalšího odborného posudku je pacient odeslán k příslušným specialistům. Lékař pracovního oddělení navrhne léčebný postup, většinou ale postačí změna pracovního zařazení pacienta a ukončení expozice vibracím.

U pacientů s Raynaudovým fenoménem, u kterých vznikne buď jen malé podezření, že se jedná o sekundární Raynaudův syndrom, je indikována dlouhodobá dispenzarizace. Tito



pacienti většinou nepotřebují zdravotní péči, ale jejich aktivním sledováním a pravidelným vyšetřením lze včas zachytit rozvoj systémového onemocnění.

Možnostmi léčby Raynaudova fenoménu se zabývala celá řada klinických studií, které vyzkoušely široké množství léků a látek s vazodilatorním účinkem. Mnohé z nich přinesly velice slibné experimentální výsledky, ale naprostá většina preparátů se v klinické praxi pro nedostatečný efekt neosvědčila. Péče o nemocné s primárním onemocněním je převážně nefarmakologická. Důležité je pacienty dostatečně informovat a poučit o vhodných režimových opatřeních. Postiženým je nutné vysvětlit povahu onemocnění a rozptýlit jejich obavu ze závažných komplikací. Při častých a tíživých záchvatech se přistupuje k aplikaci léků. V současné praxi se nejvíce používá retardovaný nifedipin. Část pacientů ale léčbu nifedipinem netoleruje a musí ji ukončit kvůli vedlejším účinkům (bolesti hlavy, příznaky nízkého krevního tlaku). Výborné experimentální výsledky má fluoxetin. V praxi se zatím příliš neprosadil, nicméně díky absenci závažných nežádoucích vlivů a vysoké účinnosti především u žen s primárním RF, se jeho podávání v budoucnosti možná zvýší. Otázkou ale zůstává, zda je vhodné podávat antidepresivum fluoxetin pacientům bez depresí.

V dnešní době se lidé stále více obracejí na přírodní medicínu, pacienti tak mají možnost vyzkoušet například akupunkturu či homeopatii. Konkrétně účinnost akupunktury byla v jedné studii (Appiah a kol., 1997) jen o málo nižší než u nifedipinu (neretardované formy). Pacientům s primárním onemocněním se tak nabízí alternativní způsob léčby, jehož účinnost je srovnatelná s vazodilatorními léky. Je pravděpodobné, že zde hraje určitou roli také placebo efekt. Souhlasím však s Gotzsem (Gotzsche, 1994), že každá terapie, která má pozitivní efekt, je lepší, než žádná terapie. A nezáleží na tom, co je podstatou účinku.

V léčbě sekundárního RF se používají všechny dostupné léčebné prostředky, hrozí-li ztráta prstu, tak i operativní zákroky. Angiolog rovněž rozhoduje o tom, nakolik je pacientův stav závažný, a zda vyžaduje hospitalizaci. V případě ohrožení prstů se nejčastěji používá intravenózní infuze Prostavasinu. K léčbě digitálních ulcerací u sklerodermie je nejvhodnějším lékem bosentan. Jeho využití je však limitováno vysokou cenou.

Raynaudův fenomén je onemocnění, které je prakticky nevyléčitelné. Vyléčit se dá pouze u pacientů, jejichž potíže jsou způsobeny vibracemi (ukončením expozice vibracím). Jedinou nadějí pro většinu postižených je tak možnost, že nemoc sama odezní, což se v některých případech stává.

## 10. Závěr

Raynaudův fenomén je poměrně frekventované onemocnění, které v případě primárního typu neohrožuje život ani končetiny pacienta. Mnohem závažnější je sekundární Raynaudův syndrom, jenž je obvykle projevem systémového onemocnění a může vést až ke ztrátě prstů postižených končetin. Péče o pacienty s Raynaudovým fenoménem spadá převážně do oblasti angiologie, ale v případě sekundárního syndromu vede léčbu systémové choroby revmatolog nebo imunolog. Profesionální Raynaudův syndrom je plně v kompetenci oboru pracovního lékařství. Přes příznivé experimentální výsledky je léčba RF v klinické praxi omezena nízkou účinností. Přestože jde o nevléčitelné onemocnění, je možné léčebně zasáhnout a obtíže často uspokojivě ovlivnit. Nejpoužívanějším lékem u Raynaudovy choroby je retardovaný nifedipin, u sekundárního Raynaudova syndromu infuzní prostaglandiny (Prostavasine) a bosentan. K podpoře hojení digitálních ulcerací je možno provést sympatektomii.

## 11. Seznam použité literatury

Allen E. V., Brown G. E. (1932): Raynaud's disease: a critical review of minimal requisites for diagnosis. *American Journal of the Medical Sciences* 183(2): 187–200.

Anderson M. E., Moore T. L., Hollis S., Jayson M. I. V., King T. A., Herrick A. L. (2002): Digital vascular response to topical glyceryl trinitrate, as measured by laser Doppler imaging in primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Rheumatology* 41(3): 324–328.

Appiah R., Hiller S., Caspary L., Alexande K., Creutzig A. (1997): Treatment of primary Raynaud's syndrome with traditional Chinese acupuncture. *Journal of Internal Medicine* 241(2): 119–124.

Block J. A., Sequeira W. (2001): Raynaud's phenomenon. *The Lancet* 357: 2042–2048.

Brand F. N., Larson M. G., Kannel W. B., McGuirk J. M. (1997): The occurrence of Raynaud's phenomenon in a general population: the Framingham Study. *Vascular Medicine* 2(4): 296–301.

Brhel P. (2007): Raynaudův syndrom způsobený prací s vibrujícími nástroji. *Interní medicína pro praxi* 9(10): 444–447.

Broulíková A., Bečvář R. (2006): Raynaudův syndrom: třicetileté sledování nemocné. In: Roztočil K. *Angiologie 2006*. Praha: Galén, s. 81–83.

Coleiro B., Marshall S. E., Denton C. P., Howell K., Blann A., Welsh K. I., Black C. M. (2001): Treatment of Raynaud's phenomenon with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. *Rheumatology* 40(9): 1038–1043.

Cutolo M., Sulli A., Secchi M. E., Paolino S., Pizzorni C. (2006): Nailfold capillaroscopy is useful for the diagnosis and follow-up of autoimmune rheumatic diseases. a future tool for the analysis of microvascular heart involvement? *Rheumatology (Oxford Journals)* 45(4): 43–46.

Devulder J., van Suijlekom H., van Dongen R., Diwan S., Mekhail N., van Kleef M., Huygen F. (2011): Ischemic pain in the extremities and Raynaud's phenomenon. *Pain Practice* 11(5): 483–491.

Dobrev H. (2007): In vivo study of skin mechanical properties in Raynaud's phenomenon. *Skin Research and Technology* 13: 91–94.

Dufek J. (2006): Profesionální syndrom karpálního tunelu. *Neurologie pro praxi* 5: 254–256.

Dziadzio M., Denton C. P., Smith R., Howell K., Blann A., Bowers E., Black C. M. (1999): Losartan therapy for Raynauds's phenomenon and scleroderma: Clinical and biochemical findings in a fifteen-week, randomized, parallel-group, controlled trial. *Arthritis & Rheumatism* 42(12): 2646–2655.

Edwards C. M., Marshall J. M., Pugh M. (1999): Cardiovascular response evoked by mild cool stimuli in primary Raynaud's disease: the role of endothelin. *Clinical Science* 96: 577–588.

Elišková M., Naňka O. (2006): *Přehled anatomie*. Praha: Karolinum, s. 86.

Fojtík Z. (2006): Vazoneurózy u revmatických onemocnění. In: Roztočil K. *Angiologie 2006*. Praha: Galén, s. 69–73.

Fraenkel L., Zhang Y., Chaisson C. E., Maricq H. R., Evans S. R., Brand F., Wilson P. W. F., Felson D. T. (1999): Different factors influencing the expression of Raynaud's phenomenon in men and women. *Arthritis & Rheumatism* 42(2): 306–310.

Fregene A., Ditmars D., Siddiqui A. (2009): Botulinum toxin type A: a treatment option for digital ischemia in patients with Raynaud's phenomenon. *The Journal of Hand Surgery* 34(3): 446–452.

Furspan P. B., Chatterjee S., Mayes M. D., Freedman R. R. (2005): Cooling-induced contraction and protein tyrosine kinase activity of isolated arterioles in secondary Raynaud's phenomenon. *Rheumatology* 44(4): 488–494.

Gotzsche P. C. (1994): Is there logic in the placebo? *Lancet* 344: 925–926.

Gregor Z., Vlachovský R., Podlaha J., Piskač P. (2006): Thoracic outlet syndrom, syndrom horní hrudní apertury – chirurgická léčba, dlouhodobé zkušenosti. In: Roztočil K. *Angiologie* 2006. Praha: Galén, s. 63–66.

Harel L., Straussberg R., Rudich H., Cohen A. H., Amir J. (2000): Raynaud's phenomenon as a manifestation of parvovirus B19 infection: case reports and review of parvovirus B19 rheumatic and vasculitic syndromes. *Clinical Infectious Diseases* 30(3): 500–503.

Hernando-Harder A. C., Booken N., Goerdts S., Singer M. V., Harder H. (2009): *Helicobacter pylori* infection and dermatologic diseases. *European Journal of Dermatology* 19(5): 431–444.

Herrick A. L. (2005): Pathogenesis of Raynaud's phenomenon. *Rheumatology* 44(5): 587–596.

Hofírek I., Hladká H., Průcha A., Zdražil L., Rotnágel J., Šárník S., Vojtíšek B., Veverková L., Sochor O., Kříž Z., Konečná J., Řehák Z. (2010): Kritická ischemie u Raynaudova fenoménu a její řešení. In: Spáčil J., Karetová D., Chochola M. *Angiologie* 2010. Praha: Maxdorf, s. 78–82.

Hofírek I., Sochor O., Šárník S., Rotnágel J., Zechmeisterová A., Feitová V. (2006): Vazoneurózy a angiologická vyšetření. In: Roztočil K. *Angiologie* 2006. Praha: Galén, s. 57–61.

Holti G. (1982): Raynaud's Phenomenon. In: Davis E. *Raynaud Features, Acrocyanosis, Cryoimmunoproteins*. Jerusalem: S. Karger, s. 1–14.

Hutchinson J. (1901): Raynaud's phenomenon. *Medical Press Circular* 72: 403–405.

Cheng K. S., Tiwari A., Boutin A., Denton C. P., Black C. M., Morris R., Seifalian A. M., Hamilton G. (2003): Differentiation of Primary and Secondary Raynaud's Disease by

Carotid Arterial Stiffness. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 25(4): 336–341.

Kaiser H. (2011): Maurice Raynaud (1834–1881) und das nach ihm benannte Syndrom. *Zeitschrift für Rheumatologie* 70(7): 620–624.

Karetová D., Staněk F. a kol. (2007): *Angiologie pro praxi*. Praha: Maxdorf, s. 101–106.

Khan F., Litchfield S. J., McLaren M., Veale D. J., Littleford R. C., Belch J. J. F. (1997): Oral L-arginine supplementation and cutaneous vascular responses in patients with primary Raynaud's phenomenon. *Arthritis & Rheumatism* 40(2): 352–357.

Korn J. H., Mayes M., Matucci Cerinic M., Rainisio M., Pope J., Hachulla E., Rich E., Carpentier P., Molitor J., Seibold J. R., Hsu V., Guillevin L., Chatterjee S., Peter H. H., Coppock J., Herrick A., Merkel P. A., Simms R., Denton C. P., Furst D., Nguyen N., Gaitonde M., Black C. (2004): Digital ulcers in systemic sclerosis: Prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis & Rheumatism* 50(12): 3985–3993.

Krajíček M., Peregrin J. H., Roček M., Šebesta P. a kol. (2007): *Chirurgická a intervenční léčba cévních onemocnění*. Praha: Grada, s. 264–265.

Kristóf V., Bózsik B. P., Szirtes M., Simonyi J. (1990): Lyme borreliosis and Raynaud's syndrome. *Lancet (British edition)* 335: 975–976.

Lambova S. N., Müller-Ladner U. (2009): New lines in therapy of Raynaud's phenomenon. *Rheumatology International* 29(4): 355–363.

Landry G. J., Edwards J. M., McLafferty R. B., Taylor L. M. Jr, Porter J. M. (1996): Long-term outcome of Raynaud's syndrome in prospectively analyzed patient cohort. *Journal of Vascular Surgery* 23: 76–86.

Libigerová K., Urbánek J., Tichý M., Šternberský J. (2007): Kapilaroskopie u systémových onemocnění pojiva. *Dermatologie pro praxi* 1(4): 157–159.

Maga P., Kuzdzal J., Nizankowski R., Szczeklik A., Sladek K. (2007): Long-term effects of thoracic sympathectomy on microcirculation in the hands of patients with primary Raynaud disease. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 133(6): 1428–1433.

Magyar R. (2011): Diagnostika a diferenciálna diagnostika vazoneuróz – pohľad reumatológa. In: Broulíková A., Karetová D., Roček M. *Angiologie 2011*. Praha: Maxdorf, s. 41–44.

Maricq H. R., Carpentier P. H., Weinrich M. C., Keil J.E., Franco A., Drouet P., Poncot O. C. M., Maines M. V. (1993): Geographic variation in the prevalence of Raynaud's phenomenon: Charleston, SC, Usa, vs Tarentaise, Savoie, France. *Journal of Rheumatology* 20: 70–76.

Menzlová M. (2008): Diagnostické možnosti prstové pletyzmografie. *Dermatologie pro praxi* 2(4): 190–194.

Němec V., Bočková E. (2007): Raynaudův fenomén u dětí. *Pediatric pro praxi* 8(6): 379-382.

Pope J. E. (2007): The Diagnosis and Treatment of Raynaud's Phenomenon. *Drugs* 67(4): 517–525.

Purdie G. L., Purdie D. J., Harrison A. A. (2011): Raynaud's phenomenon and other serious health risks from laboratory work with solvents. *New Zealand Journal of Medical Laboratory Science* 65(3): 75–76.

Rajagopalan S., Pfenninger D., Kehrer C., Chakrabarti A., Somers E., Pavlic R., Mukherjee D., Brook R., D'Alecy L. G., Kaplan M. J. (2003): Increased asymmetric dimethylarginine and endothelin 1 levels in secondary Raynaud's phenomenon: Implications for vascular dysfunction and progression of disease. *Arthritis & Rheumatism* 48(7): 1992–2000.

Riera G., Vilardell M., Vaqué J., Fonollosa V., Bermejo B. (1993): Prevalence of Raynaud's phenomenon in a healthy Spanish population. *The Journal of Rheumatology* 20: 66–69.

Sharathkumar A. A., Castillo-Caro P. (2011): Primary Raynaud's phenomenon in an infant: a case report and review of literature. *Pediatric Rheumatology* 9:16.

The Haven Healing Centre (2008), staženo z:

[http://www.thehavenhealingcentre.co.uk/raynauds\\_syndrome.htm](http://www.thehavenhealingcentre.co.uk/raynauds_syndrome.htm), 8.6. 2013

Thune T. H., Ladegaard L., Licht P. B. (2006): Thoracoscopic sympathectomy for Raynaud's phenomenon—a long term follow-up study. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 32(2): 198–202.

Van Beek A. L., Lim P. K., Gear A. J. L., Pritzker M. R. (2007): Management of vasospastic disorders with botulinum toxin A. *Plastic and reconstructive surgery* 119(1): 217–226.

Zeman J. (2008): Raynaudův syndrom jako příznak vaskulitid. In: Eliška O., Spáčil J., Štvrtinová V. *Angiologie 2008*. Praha: Galén, s. 31–35.