

Raynaud szindróma

Bevezetés

Maurice Raynaud, 1862-ben felismerte azt a tényt, miszerint azoknál az embereknél, akik hideghatásnak vannak kitéve, átmeneti vérellátási zavar lép fel az ujjukban, melyet a központi idegrendszer eltúlzott válaszána tulajdonított. A „Raynaud jelenség” kifejezés napjainkban a fent említett átmeneti állapotot pontosítja, mely tulajdonképpen az ujjukban lévő verőerek, a kisebb oxigén dús vért szállító erek és a bőrben lévő verő- és visszeres összekapcsolódások érösszehúzóását jelenti.

A Raynaud szindróma összetetten, az alábbi két betegség együttes klinikai megjelenési formája: az arc- és a végtagok verőér hálózatán belül a kis- és a közepes erek érintettsége, illetve a bőr hőszabályozásában részt vevő véredények rendellenessége. Háromfázisú elszíneződéssel (elfehéredés, elvörösödés, kipirulás) jár, mely a környezeti hőmérsékletre-, illetve pl.: érgörcsrel járó tevékenységekre adott normál testi reakció zavara és felfokozása. Elsősorban az ujjukban jelentkezik, nagyon ritkán érintve a hüvelykujjat. Érintheti a lábujjakat, a nyelvet, a füleket és az orrot is. Jellemzően szimmetrikus megjelenésű, mindkét kezet érintve, de a betegek jelzik azt is, hogy a domináns kezükön általában a mutató és a középső ujjuk az érzékenyebbek. Jellemzően a keringési elégtelenséggel járó tünetek mindaddig fennállnak, míg a hideghatás-, vagy más kiváltó tényező meg nem szűnik. (pl.: felmelegedés). A Raynaud jelenség meleg környezetben általában 15-20 perc alatt oldódik.

Sir Thomas Lewis 1925 körül klinikai megfigyelésekből előre jelezte, hogy a Raynaud jelenséget az ujjuk és a bőr verőereiben lévő „helyi hiba” okozza, és nem pedig a központi idegrendszer rendellenes működése következtében, másodlagosan alakul ki. Ma már tisztán látjuk, hogy a verőerek biológiája és a vérkeringés szabályozása nagyon komplex téma. A verőerek legbelső fala, sima izom sejtek, és idegvégződések együttesen adják azt az egységet, melyben sajátos kölcsönhatások mennek végbe, és oldódó közvetítőanyagok szabadulnak fel a mikro környezetbe együttesen hozzájárulva ahhoz, hogy meghatározzák a végső egyensúlyt az érellazulás és érösszehúzás között. Ezekre a kölcsönhatásokra számos tényező hatással van, ilyen a fizikai aktivitás mértéke, a környezeti hőmérséklet, az adott személy érzelmi állapota és az ereket érintő közvetlen sérülés vagy gyulladás. E tényezők hatására kialakuló érreakciók helyi szabályozásában lévő kiegyensúlyozatlanság vezet a Raynaud jelenség kialakulásához.

Egy belgyógyász szerint, az általa látott Raynaud szindrómás betegcsoport több, mint 80%-ánál a kóros állapot jellemző módon egyszerűen a hideg hőmérséklet vagy érzelmi stressz hatására kialakuló, eltúlzott élettani reakció okozza. Mindamellet ez jelentheti azt is, hogy egy súlyos, háttérben lévő betegség egyik klinikai tünetével állunk szemben, vagy az ujj, illetve a végtag kritikus vérellátási zavarának első jelével találkozunk. Az érkárosodás mértékétől és az érintett erek méretétől függően kialakulhat felületi fekélyesedés vagy mély, szöveti elhalás is bekövetkezhethet sebekkel, néha az amputációra is szükség lehet. Klinikai kritériumok alapján a betegséget két csoportba szokás elkülöníteni: az egyik az egyszerű vagy az úgynevezett primer Raynaud szindróma, a másik pedig az úgynevezett szekunder, vagy másodlagos Raynaud szindróma. A javasolt kritériumok a primer Raynaud szindrómára a következők: a szimmetrikusság; a szöveti elhalás-, a fekélyesedés- és a sebek hiánya; másodlagosságra utaló ok hiánya a beteg kórtörténetében, illetve az általános fizikális vizsgálat során; normális hajszálerek a

körömágyban; az antinukleáris antitest negatív eredménye; és normális vörösvérsejt-süllyedési érték. A klinikusok úgy vizsgálják a bőrben lévő hajszálereket, hogy egy csepp B típusú átoldódó olajat cseppentenek az ujjak körmének a tövére, és megfigyelik ezt a területet sztetoszkóppal vagy 10- és 40 dioptria közötti oftalmoszkóppal. A normál hajszálerek szabályosan és rendszerezetten tűnnek fel finom érhurkokkal, míg azon betegeknél, akiknél a háttérben reumatológiai kórkép húzódik meg, a hajszálerek gyakran torzultak vagy felépítésükben rendellenesek. A primer Raynaud szindróma átlagos megjelenési ideje a 14 éves életkor, és csak az esetek 27 %-ában kezdődik a 40-es életévekben vagy később. A tünetek általában enyhék a primer Raynaud szindróma esetén. Egy tanulmányban 313 primer Raynaud szindrómás betegből csak 38 főnek, 12%-uknak voltak súlyos panaszai. A primer Raynaud szindrómás betegek mintegy negyede esetén fordul elő az első ágú rokonságban Raynaud jelenség.

Habár a scleroderma általánosságban meghatározva a szövetek fibrotizáló betegsége (gyulladásos kötőszövetes elfajulás), ma már elismert tény, hogy a háttérben érbetegség is, mely alapvető szerepet játszik a betegség kórlefolyásában és a társult szövetkárosodásban. A Raynaud szindróma a sclerodermás betegek több, mint 95 %-át érinti és gyakran ez az első, kezdeti klinikai tünet a betegség során. A Raynaud szindróma másodlagosan a kis- és közepes véregek károsodásával jár, mely következményesen a szövetek táplálkozásának és a test hőszabályozásának károsodását vonja magával. Valójában, ez az egyedülálló érbetegség nem pusztán a bőr- és a végtagok ereire korlátozódik, hanem többszörös szervi érintettség is jellemző rá. Ezért a scleroderma, mint érbetegség klinikai következménye széleskörű, szervi funkciózavarral és jelentős megbetegedési és halálozási aránnyal jár.

Eltérően jellemezhetőek a betegek a primer Raynaud szindrómával, mert míg nekik enyhe tüneteik vannak, és csak ritkán zavarja őket a betegség a mindennapi életükben és általában a kor előrehaladtával javul az állapotuk, addig a sclerodermával élő betegek nagymértékű és gyakori vérellátási problémával küzdenek, mely az esetek 25-39 %-ában együtt jár a visszatérő ujjfekélyekkel is. Egy központ által készített betegfelmérés szerint, azoknál a fiatalabb betegeknél, akiknek több bőrbetegsége volt, nagyobb kockázattal alakultak ki fekélyek, általában 5 éven belül a nem Raynaud szindrómás tünetekhez képest. Az ujj artériáinak elzáródása következtében ujj-amputáció a betegek 11%-áknál fordul elő, általában a betegség limitált típusú alcsoportjában azoknál, akiknél kimutatható az anticentromer antitest. Érdekes módon a limitált sclerodermás betegeknél, tények alapján előszeretettel mondják ki, hogy ez egy jelentős elzáródással járó betegség, mely az ulnaris verőeret érinti (ez az ér az alkaron fut a csukló felé, a kisujj vonalában), és ez társul egy súlyos érösszehúzással. Annak ellenére, hogy nagyobb érbetegség is megjelenhet, ez a szívtől távol eső keringési rendszert érinti; kiterjedten előrehaladott érlemeszesedés nem egységesen észlelhető a jellegzetes helyeken a sclerodermában, ez előfordulhat más reumatológiai betegségekben is.

A Raynaud szindróma terápiás szemlélete

A sclerodermás beteg számos összetevőjű, ér eredetű rendellenességgel bír, ezek az alábbiak: (1) visszatérő érgörcsrel, érösszehúzóással járó esemény (Raynaud jelenség); (2) szerkezeti jellegű összetevőként, az érfal legbelső rétegének a fibrózisa (rostos elfajulása) és az érfal átmérőjének a szűkülete; (3) esetleges éren belüli vérrögképződés. Ezért a kezelést úgy célszerű megszabni, hogy megelőzze és megfordítsa ezen folyamatok

mindegyikét. A cél az, hogy lecsökkentsük az érösszehúzóással járó események gyakoriságát, megelőzzük az ujjak fekélyeinek kialakulását, és hogy határt szabjunk a folyamatosan rosszabbodó érkárosodásnak, mert ritkán a Raynaud-s panaszok teljes eltűnése tapasztalható az aktuális, rendelkezésre álló kezeléssel. Annak ellenére, hogy a nem gyógyszeres terápia hatásosabb módja a kezelésnek, minden beteg számára ajánlott a gyógyszeres kezelés is, még az ujjfekélyek hiánya esetén is. Ez különösen igaz, mert úgy hisszük, hogy az érösszehúzóadás területén a keringés ismétlődő helyreállításával és a vérátáramlás biztosításával járó esemény minden alkalommal hozzájárul az érrendszer szerkezeti károsodásához. Természetesen azon betegek, akiknek ujj-fekélyük van, agresszívabb kezelésben részesülnek.

Nem gyógyszeres terápia

Minden beteg figyelmét fel kell hívni, hogy tartsák a teljes testüket melegen és kerüljék a súlyosbító tényezőket, mint pl.: a stresszt, az ujjak sérülését, és az érösszehúzóással járó gyógyszerek alkalmazását. A Raynaud jelenség gyakorisága és súlyossága hőmérsékletfüggő, melyet megmutat az ujjakkal kapcsolatos panaszok különbsége a téli és a nyári időszakban. Nincs hatásosabb gyógymódja a Raynaud szindrómának, mint hogy tartózkodjunk a hidegtől és a hirtelen változó hőmérséklettől. A biofeedback (visszajelzés) módszere nem tűnik úgy, hogy működőképes lenne sclerodermás betegek esetén.

Gyógyszeres kezelés

Értágítók

A sclerodermás és Raynaud szindrómás betegek gondozásában alapvető módszer a gyógyszerek alkalmazása, melyek megnyitják és elernyesztik a verőereket az ujjakban és a bőrben. Ezek az értágítók lehetőséget biztosítanak arra, hogy lecsökkenjen az érgörccsel járó események száma és enyhüljön annak súlyossága. A legfontosabb célja a gyógyszeres kezelésnek az, hogy megelőzzük az újonnan kialakuló ujj-fekélyeket és a szöveti sérüléseket, mely a bőr fibrózisához (rostos elfajulásához) vezet.

Kálcium csatorna blokkolók

(a gyógyszerek anatómiai, gyógyászati és kémiai osztályozási rendszerének egyik alcsoportja)

A Kálcium csatorna blokkolók (CCBs) maradtak a legszélesebb körben alkalmazható gyógyszerek a Raynaud szindróma és következményeinek (pl.: az ujjak vérellátási zavarának vagy a fekélyeknek) a kezelésére. 18 darab randomizált (véletlen besorolású), placebo-kontrollált, kettős vak tanulmány alapján végzett meta-analízis felmérte a kálcium csatorna blokkolók hatékonyságát, azaz összehasonlították placeboval (látszatorvossággal) a primer Raynaud szindrómás betegek esetén. A Raynaud jelenségek száma átlagosan 2,8-5,0-el csökkent egy hetes időtartam alatt, súlyosságuk pedig 33 %-al csökkent. Ezek az eredmények hasonlítanak azokra az adatokra, melyeket a kálcium csatorna blokkolók terápiás hatásának meta-analízise adott szekunder Raynaud szindróma és scleroderma esetén (4-el csökkent a Raynaud jelenségek száma egy hét alatt, a súlyosságuk pedig 35%-al csökkent). Nagyon fontos kihangsúlyoznunk azt, hogy a klinikai gyakorlatban a kálcium csatorna blokkolók hatásos dózisa magasabb lehet, a kutatások során alkalmazott mennyiségnél, illetve a

gyógyszerre kialakuló terápiás hatás elég változatos betegenként. Ezért a szabványos, egységes (standardizált) kísérletek nem biztos, hogy visszatükrözik ezeknek a hatóanyagoknak a lehetséges összes kedvező hatását, de ennek ellenére megadják a gyakorlatban leginkább alkalmazható és a leghatásosabb kezelési módszereket a Raynaud szindrómára.

Proszttaglandinok

(A telítetlen zsírsavak egyik csoportja, amelyet bizonyos ingerek hatására a test minden szövete termel. Nagyrészt a sejtthártyában lévő arachidonsavból származnak, valószínűleg a keletkezés helyén hatnak. Élettani szerepük teljesen nem tisztázott, de szerepük van a sárgatest visszafejlődésében, a vérlemezkék működésében, a fekélyek elleni természetes védekezésben és a gyulladások kiváltásában.)

A prostacyclin egy hatásos értágító, melynek sejtburjánzást gátló hatása is van a simaizom sejtekre és gátolja a vérlemezkék felhalmozódását. Az iloprostot, a prostacyclinhez hasonlóan a Raynaud szindrómás betegek kezelésére használják a tüdő verőérének súlyos magasvérnyomása, és az ujjat érintő vészes érösszehúzóds, illetve érelzáródás esetén. Az iloprostot tartósan alkalmazzák, időszakos intravénás (gyűjtőérbe adott) infúzióban adva a Raynaud szindróma és a scleroderma kezelésére, kevés sikerrel. Érdekes módon, a vizsgálatokat úgy tervezték, hogy majd hatást érnek el az érösszehúzódsok kimenetelében a felnőtt és gyermek népességet vizsgálva is, azonban jelentős emelkedést találtak az érösszehúzóds időtartamában és számában a verőérbe adott (intravénás) iloprost hatására. Néhány esetben a Raynaud jelenség teljes mértékben lecsillapodott a követéses időszak alatt. A verőérbe adott epoprostenolról kiderült, hogy hasznos a súlyos ujjakat érintő érösszehúzóds kezelésére, és a scleroderma Raynaud szindrómás tüneteire is. Ezalatt új tanulmányok folynak a prostacyclin új, szájon át beszedhető változatáról, mely a scleroderma Raynaud szindrómás tüneteinek-, és az ujj-fekélyek kezelésére szolgál.

Endothelin receptor ellen ható szerek

(az erek egyrétegű laphám bélésének a receptora ellen ható szerek)

A vérerekben, az erek belső falát adó rendszer fejt ki az alapvető érösszehúzó hatást és ez a rendszer érintett a különböző érbetegségek kórlefolyása során, mint pl.: a verőeres nyomásemelkedésben, az érrelmeszesedésben és a szívelégtelenségben. Az endothelin-1 (ET-1) az eddig leírt legjobb hatású belső eredetű érösszehúzó, és a VSM speciális endothelin-A és endothelin-B receptorainak (felfogó szervek) az aktivációja révén közvetíti az érösszehúzóds és a sejtburjánzást. A legújabb, randomizált, placebo-kontrollált tanulmány az ujjakban az érösszehúzóds miatt kialakuló fekélyek megelőzését és kezelési lehetőségét vizsgálta sclerodermában (RAPIDS-1) 122 beteg esetén: a bosentan nevű hatóanyag 16 hetes időszakban 48 %-al csökkentette az új fekélyek átlagos számát placeboval (álgyógyszerrel) összehasonlítva. A bosentan esetén nem volt jótékony hatás igazolható a már létező sebek gyógyulását illetően. A Raynaud jelenség súlyosságát felmérő pontszám, melyet betegek felméréséből számoltak hasonló volt a bosentan által kezelt- és a placebo csoportban is. Az adatok alapján azt javasolják, hogy az erek belső bélése elleni (anti-endothelin) terápia jótékony klinikai hatását kiterjesztve tulajdoníthatnák az értágító hatáson túl, az endothelin-1 szaporító és profibrotikus hatásának. Ezeket az eredményeket támasztotta alá a második tanulmány is (RAPIDS-2).

Foszfodiészteráz-enzim gátló szerek

A foszfodiészterázok az enzim molekulák egy összetett csoportját adják, melyek lebontás révén hozzájárulnak a sejten belüli ciklikus nukleotidák - nukleinsavak (DNS, RNS) építőelemei - szintjének és elváltozásainak a szoros szabályozásához. A kiválasztás alapján ható foszfodiészteráz gátlás terápiás hatékonysága már elismert olyan állapotokban, mint pl.: a merevedési zavar, és a tüdő ereinek magas vérnyomása. Tény, hogy a sildenafil sikeresen alkalmazható a szekunder Raynaud szindrómás betegek (az ujjak rossz vérellátásával járó állapotával vagy anélkül) esetén az érgöccsel járó „rohamok” súlyosságának és számának a csökkentésében. Emellett a tadalafil, az új foszfodiészteráz-5 gátló, egy betegnél volt hatásos. Annak ellenére, hogy ezek a tanulmányok még mindig eléggé behatároltak, megpróbálnak ésszerű magyarázatot adni a további kutatások számára a foszfodiészterázok önálló-, vagy egy másik hatóanyaggal (pl.: kalcium csatorna blokkolókkal) kombinált alkalmazásáról a Raynaud szindróma kezelésében.

Autonóm idegrendszer

(vagy vegetatív idegrendszer: az idegrendszer akarattól független szabályozását beidegző része)

A szimpatikus idegrendszer (a vegetatív idegrendszer része) közvetíti a kellő mértékű érösszehúzó hatást az erek falára, és kiemelt szerepet játszik a bőr hőszabályozásában. Mindamellett a szimpatikus idegrendszer stimuláló hatása elleni terápiás megközelítés a Raynaud szindróma kezelésére elég kiábrándító volt a múltban. A nem-szelektív idegdúc mögött ható szimpatikus idegblokkolók (szerző után: reserpin, guanethidin, and phenoxybenzamin) alkalmazása nem lett bizonyítottan sikeres hosszú távú kezelésként. A prazosin, egy [alpha]1-adrenerg (adrenalinnal hatást közvetítő) receptor (idegfellevő idegkészülék) ellen ható szer hatásosabb volt a placebonál, de a kezelés hatása mérsékelt volt, és a mellékhatások is gyakoriak voltak. A szelektívebb [alpha]-adrenerg blokádot nemrégiben vizsgálta egy randomizált, placebo-kontrollált, kettős vak tanulmány. A kutatók vizsgálták az OPC-28326 gyógyszer hatását, és egy [alpha]2c-adrenerg receptor ellen ható szer hatását a bőrhőmérsékletre és az ujjak vérkeringésére hirtelen hideghatást követően. Ezek a tanulmányok alátámasztják az [alpha]2c-adrenerg receptor fontosságát a hideghatásra kialakuló érreakció szabályozásában, de szélesebb körű klinikai tanulmányokra van szükség, hogy bebizonyosodjon az OPC-28326 vagy a más hasonló hatóanyagok hasznossága a Raynaud szindrómás betegek kezelésében.

Egyéb módszerek

Néhány újszerű kezelést is alkalmaznak már, és megindult néhány hivatalos kutatás is ezek lehetséges értágító hatásáról Raynaud szindrómában. A helyi nitrátokat (a nitrát típusú értágítók olyan gyógyszerhatóanyagok, melyek gyorsan és hatékonyan tágítják az ereket) gyakran használják, de nem jól viselik a betegek. A szerotonin egy erős, az érrendszerben keringő érösszehúzó, melyet a vérlemezkék szabadítanak fel, a Raynaud szindrómában való szerepe még nincs tisztán meghatározva. Ennek ellenére az utóbbi években, több beszámolóban is leírták az SSRI szerek (szelektív szerotonin újrafelvétel gátlók) hasznosságát a Raynaud szindróma kezelésében. A kezelt betegek száma rendkívül alacsony, és a Raynaud jelenség tüneteinek a rosszabbodását is leírták az SSRI szerek alkalmazásakor. Jól megtervezett, placebo-kontrollált tanulmányokra van

szükség, hogy megállapíthassuk ezeknek a szereknek a valódi szerepét a Raynaud jelenség kezelésében.

Egyre nagyobb számú bizonyíték igazolja, hogy az ún. „Rho-kinázok”-nak szerepe van a hideghatásra kialakuló érösszehúzóásban. Továbbá a „Rho-kinázok” fokozott aktivitását figyelték meg az agyi vér- és oxigénellátási zavarban, a szív koszorús ereinek görcsökor, magas vérnyomás-, érgyulladás- és érelmeszesedés esetén is. A „Rho-kinázok” ezért lényeges terápiás célpontok lehetnek úgy a heveny, mint a hosszú távú endotheliális (erek belső bélésére jellemző) működészavar esetén Raynaud szindrómában. Klinikai vizsgálatokra van szükség ennek a területnek a feltérképezéséhez.

Raynaud szindrómás betegek esetén az ún. „A-botulinum toxin” ujjak közé való fecskendezése után, a tünetek egyéni megítélés alapján (vizuál analóg skálával) javultak, és objektív-, lézer-Dopplerrel igazolt vérkeringés fokozódás következett be a bőrben. Ezen felül szimpatikus ideggátlást és az ujjak verőereit ellátó apró idegek sebészi átvágását (szimpatektómia) alkalmazzák, de ebben a témában még hiányoznak a kontrollált tanulmányok vagy a hosszú távú következtetések.

A vér- és oxigénellátási zavar (ischaemia) esetén a vér újra-átáramlása során és a szöveti sérüléskor képződő szabad gyökök (nagy reakcióképességű, rövid életű molekulák, amelyek képesek a szervezet bármely anyagában kárt okozni) a fő okai valószínűleg az ér- és szövetkárosodásnak sclerodermában. Az antioxidánsok (oxidációt késleltető, vagy gátló anyagok, hatástalanítják a szabadgyököket) alkalmazása megelőzheti a betegséget, vagy csökkentheti a szövetkárosodást. A 3-Hydroxy-3 methylglutaryl-CoA reduktáz gátlók (statinok) jó hatásúak lehetnek a sclerodermához társuló érkárosodásban, mert csökkenthetik a vérlemezkék felhalmozódását, gátolhatják az erek simaizmainak elburjánzását és fokozhatják az erek belső bélésének funkciózavarát, ezáltal elősegíti az erek tágulását. A statin kezelés alkalmazásáról most végeznek tanulmányokat, és használatuk még nem ajánlható a napi gyakorlatban.

Vérlemezke-elleni és véralvadásgátló terápia

Gyakran lehet találkozni apró vérrögökkel a sclerodermás betegek szövettani vizsgálata során, ezért ajánlatos számukra a lehetséges kedvező hatás miatt a vérlemezkék-elleni kezelés és az alvadásgátlás. Az aktivált vérlemezkék forrásai számos kulcsfontosságú érösszehúzó anyagnak, mint pl.: a szerotonin, és hozzájárulhatnak a Raynaud szindróma megjelenéséhez. Ajánlott, hogy minden sclerodermás beteg részesüljön vérlemezke-elleni kezelésben napi 81 mg aspirin révén, hacsak nincs ennek egyéni ellenjavallata.

Ujjkárosodások

Ujjfekélyek előfordulnak sclerodermában, és speciális kezelést igényelnek. Gyakran szükség van antibiotikus kezelésre, ha jelen van másodlagos fertőzés. Az agresszív értágító kezelésnek a célja az új fekélyek kialakulásának a megelőzése. Bőrszárazság és következményes bőr-repedések alakulhatnak ki a szisztémás szklerózisos betegnél. Olyan károsodások esetén, melyek nem reagálnak jól az értágító kezelésre, a legjobb megoldás az érintett terület krémekkel való ápolása (pl.: Eucerin, LacHydrin, Vazelin, Theraplex). A sebgyógyulás lelassult a rossz keringés miatt, mely révén a beteg ki van

téve a másodlagos fertőzéseknek. Az aktív fekélyeket szappannal és vízfürdővel kezelik napi kétszer, majd az érintett területet bekenik helyileg antibiotikus kenőccsel, és utána védőruhával óvják. A szisztémás (testre ható) antibiotikus kezelést cellulitis (laza kötőszövet gyulladása)-, vagy mély, másodlagos fertőzések, paronychia (körömágy körüli fertőzés, gennyes gyulladás) estén alkalmazzák.

Fordította: Kisné Bálint Zsófia

Lektor: