

RAYNAUD'S PHENOMENON

INTRODUCTION

In 1862, Maurice Raynaud recognized that some people who were exposed to cold temperatures had transient digital ischemia that he ascribed to an exaggerated response of the central nervous system. The term "Raynaud's phenomenon" is now used to describe these episodic events, which represent vasoconstriction of the digital arteries, precapillary arterioles, and cutaneous arteriovenous shunts.

We now understand that Raynaud's phenomenon is the clinical manifestation of disease of the thermoregulatory vessels in the skin and disease of medium and small vessels in the peripheral arterial system of the limbs and acral parts of the body. Triphasic color changes (pallor, cyanosis, and hyperemia) occur as an exaggeration or perturbation of normal responses to the environmental temperature and activity (i.e., vasospasm). It occurs primarily in the fingers with relative sparing of the thumbs. It can also occur in the toes, tongue, ears, and nose. Typically Raynaud's attacks are symmetrical, involving both hands with patients noting that there is a dominant more sensitive finger(s), usually the index and middle fingers. A typical attack will continue with signs and symptoms of ischemia until rewarming (removal of the cold or stress trigger). In a warm environment, the attack will usually resolve in about 15–20 min.

Sir Thomas Lewis in about 1925 predicted from clinical observations that Raynaud's phenomenon was caused by a 'local defect' in the digital and cutaneous arteries and was not secondary to central nervous system malfunction. We now appreciate that the biology of the blood vessels and regulation of local blood flow is complex. The vascular endothelium (inner layer of the blood vessel), smooth muscle cells, and nerve terminals form an integrated unit in which specific interactions and soluble mediators released in the microenvironment contribute together to determine the final balance between vasodilatation and vasoconstriction. These interactions are influenced by a variety of factors including the level of physical activity, the ambient temperature, the individual's emotional state, and direct traumatic or inflammatory insults to the vessels. An imbalance in the local control of the vascular response to these factors leads to the clinical picture of Raynaud's phenomenon.

In over 80 percent of patients with Raynaud's phenomenon who are seen by an internist, the condition is simply an exaggeration of the physiologic response to cold temperatures or emotional stress. However, it can also represent a clinical manifestation of a serious underlying disease or be the first sign of critical ischemia of a digit or limb. Depending on the severity of the vascular insult and the size of the vessel involved, superficial ulceration or deep-tissue necrosis with gangrene and amputation can result. Clinical criteria are used to distinguish patients with uncomplicated or primary Raynaud's phenomenon (also called Raynaud's disease) from those with secondary Raynaud's phenomenon. The suggested criteria for primary Raynaud's phenomenon are symmetric attacks; the absence of tissue necrosis, ulceration, or gangrene; the absence of a secondary cause on the basis of a patient's history and general physical examination; normal nail-fold capillaries; a negative test for antinuclear antibody; and a normal erythrocyte sedimentation rate. Clinicians can examine a patient's cutaneous capillaries by placing a drop of grade B immersion oil on the patient's

skin at the base of the fingernail and viewing the area with a stereoscopic microscope or a hand-held ophthalmoscope set at 10 to 40 diopters. Normal capillaries appear as orderly, delicate vascular loops, whereas the capillaries of patients with an underlying rheumatic disease are frequently distorted or are anatomically abnormal. The median age at the onset of primary Raynaud's phenomenon is 14 years, and only 27 percent of cases begin at the age of 40 years or later. The symptoms are generally mild among patients with primary disease. In one study of 313 patients with primary Raynaud's phenomenon, only 38 (12 percent) reported having severe attacks. About a quarter of patients with primary Raynaud's phenomenon have a family history of Raynaud's phenomenon in a first-degree relative.

Although scleroderma is generally considered a fibrosing disease of the tissues, it is now recognized that the underlying vascular disease is playing a fundamental role in its pathogenesis and associated tissue injury. Raynaud's phenomenon is present in over 95% of scleroderma patients and often is the initial clinical manifestation of the disease process. Raynaud's phenomenon is thought to be secondary to a vasculopathy of small and medium peripheral blood vessels that are involved in both tissue nutrition and body thermoregulation. Indeed, the unique vascular disease is not limited to the vessels of the skin or limbs but is found in the multiple organs involved. The clinical consequences of the scleroderma vascular disease are therefore widespread and associated with organ dysfunction, significant morbidity, and mortality.

Unlike patients with primary Raynaud's phenomenon who have mild episodes that rarely interfere with daily activities and generally improve with aging, scleroderma patients experience intense and frequent ischemic events associated with recurrent digital ulcers in 25–39% of cases. A survey of patients at one center reported that younger patients with more skin disease were at higher risk for developing ulcers, and they usually occurred within 5 years of non-Raynaud's symptoms. Digital amputation secondary to occlusion of digital arteries occur in a subset of (11%) patients, usually with limited skin disease with the presence of anticentromere antibody. Interestingly, evidence suggests a predilection for significant occlusive disease in the ulnar artery (an artery in the arm going to the wrist on the side of the little finger) in patients with limited scleroderma that is associated with critical ischemic events. Although larger vascular disease can occur, it is in the peripheral circulation; generalized premature atherosclerosis in typical locations is not uniformly detected in scleroderma, as is thought to occur in other rheumatic diseases.

THE APPROACH TO THERAPY OF RAYNAUD'S PHENOMENON

The patients with scleroderma exhibit several components of vascular abnormalities, including (1) recurrent episodes of vasospasm (Raynaud's phenomenon); (2) a structural disease component that includes intimal fibrosis and narrowing of the vessel lumen; and (3) the potential for formation of intravascular thrombi. Therefore, therapy should be tailored to prevent and reverse each of these individual components. The goal is to decrease the frequency of attacks, prevent digital ulceration, and to limit progressive vascular damage because complete abrogation of Raynaud's phenomenon is observed rarely with current available therapy. Although nondrug therapy is the most effective mode of treatment, one can argue that all patients also should be treated with medications, even in the absence of digital ulcers. This is especially true because it is believed that recurrent ischemia-reperfusion injury

contributes to the structural vasculopathy over time. Certainly, patients who have digital ulcers should be treated aggressively.

NONDRUG THERAPY

All patients should be instructed to keep their whole body warm and to avoid aggravating factors, such as stress, digital trauma, and medications that lead to vasoconstriction. The frequency and severity of Raynaud's attacks are temperature-dependent as shown by the difference in digital complications in the winter compared with the summer. There is no more effective therapy for Raynaud's phenomenon than avoiding cold or rapidly shifting temperatures. Methods of biofeedback do not seem to work in patients with scleroderma.

DRUG THERAPY

VASODILATORS

The standard of care of patients with scleroderma and Raynaud's phenomenon is to use drugs that open and relax arteries in the fingers and skin. These vasodilators have the potential of reducing the attack rate and the severity of the Raynaud's events. A major goal of drug therapy is to prevent new digital ulcers and tissue injury that leads to skin fibrosis.

Calcium channel blockers

Calcium channel blockers (CCBs) remain the most widely used class of drugs to treat Raynaud's phenomenon and its complications (i.e. digital ischemia or ulcerations). A meta-analysis of 18 randomized, placebo-controlled, and double-blinded trials evaluated the efficacy of CCBs compared with placebo in patients with primary Raynaud's phenomenon. An average decrease of 2.8-5.0 attacks over a 1-week period and a 33% reduction in the severity was observed. These findings are similar to those of a meta-analysis on CCBs treatment for Raynaud's phenomenon secondary to scleroderma (decrease of four attacks over 1 week and 35% severity reduction). It is important to emphasize that in clinical practice, the effective dose of CCB may be higher than used in the research trials, and the response is quite variable from patient to patient. Therefore, a standardized trial may not reflect the true overall benefit achievable by these agents, that still represent the most practical and valuable treatment for Raynaud's phenomenon.

Prostaglandins

Prostacyclin is a potent vasodilator that has also shown an anti-proliferative effect on smooth muscle cells and inhibition of platelet aggregation. Iloprost, a prostacyclin analogue, is used to treat severe pulmonary hypertension and critical digital ischemia in patients with Raynaud's phenomenon. Iloprost is being used chronically by intermittent intravenous infusion for the treatment of Raynaud's phenomenon and scleroderma with some success. Interestingly, trials designed to assess efficacy on ischemic outcomes in both adult and pediatric populations reported a significant improvement on number and duration of vasospastic attacks after intravenous administration of iloprost. In some cases, Raynaud's phenomenon completely subsided during the follow-up period. Intravenous epoprostenol and have been reported as being helpful for severe digital ischemia and Raynaud's phenomenon symptoms in scleroderma. New studies are underway to investigate a new oral formulation of prostacyclin in the treatment of Raynaud's and digital ulcers in scleroderma.

Endothelin receptor antagonists

In the blood vessels, the endothelin system exerts a basal vasoconstrictive effect and is involved in the pathogenesis of different vascular disorders such as arterial hypertension, atherosclerosis, and heart failure. Endothelin-1 (ET-1) is the most potent endogenous vasoconstrictor yet described and mediates vasoconstriction and cell proliferation through activation of specific endothelin (A) and endothelin (B) receptors on VSMs. In the recent randomized placebo-controlled study on prevention of ischemic digital ulcers in scleroderma (RAPIDS-1) trial for prevention and treatment of digital ulcers in patients with scleroderma (n = 122), bosentan decreased in a 16-week period the mean number of new ulcers by 48% compared with placebo. No benefit was found with bosentan on healing of existing lesions. Scores for Raynaud's severity, calculated by patient's assessment, were similar in the bosentan and placebo groups. These data suggest that the clinical benefit of anti-endothelin therapy may extend beyond the vasodilatory effect, given the proliferative and profibrotic effect of endothelin-1. These findings were reproduced in a second study called RAPIDS-2.

Phosphodiesterases inhibitors

Phosphodiesterases are a complex group of enzymatic molecules that contribute to the tight regulation of intracellular cyclic nucleotides levels by their degradation. The therapeutic efficacy of selective phosphodiesterase inhibition is already appreciated in conditions such as erectile dysfunction and pulmonary hypertension. Successful use of sildenafil in reducing severity and numbers of attacks in patients with secondary Raynaud's phenomenon (with or without digital ischemia) is described. Moreover, tadalafil, a new phosphodiesterase 5 inhibitor, was effective in one patient. Although these studies still are quite limited, they provide rationale for further investigations into the use of phosphodiesterases alone or in combination with another agent (e.g. CCB) in the treatment of Raynaud's phenomenon.

Autonomic nervous system

The sympathetic nervous system mediates a tonic vasoconstrictive effect on the vascular wall and plays a critical role in cutaneous thermoregulation. Nevertheless, the sympatholytic approach to treat Raynaud's phenomenon has been quite disappointing in the past. Use of nonselective postganglionic sympathetic nerve blockers (reserpine, guanethidine, and phenoxybenzamine) has not proven to be successful for long-term therapy. Prazosin, a [alpha]1-adrenergic receptor antagonist, was more effective than placebo, but the response was modest, and side effects were common. A more selective [alpha]-adrenergic blockade has been recently explored in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, the investigators measured the effect of the investigational drug OPC-28326, an antagonist of [alpha]2c-adrenergic receptor, on skin temperature and digital blood flow following an acute cold challenge. These studies support the importance of the [alpha]2c-adrenergic receptor in regulating cold-induced vascular responses, but broader clinical trials are necessary to confirm the usefulness of OPC-28326 or similar agents in the treatment of patients with Raynaud's phenomenon.

Miscellaneous

Several novel therapies are being used and some formal investigations are underway for Raynaud's phenomenon because of their potential vasodilative effect. Topical nitrates are

often used but not well tolerated. Serotonin is a potent circulating vasoconstrictor released from platelets whose role in Raynaud's phenomenon is not clearly defined. Nevertheless, in recent years, several reports have described the usefulness of the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) in the treatment of Raynaud's phenomenon. The number of treated patients is extremely small, and worsening of Raynaud's phenomenon symptoms is also described with use of SSRIs. Well designed placebo-controlled trials are now required to assess the true role of these drugs in the management of Raynaud's phenomenon.

Growing evidence indicates that Rho-kinases are implicated in cold-induced vasoconstriction. Furthermore, overactivity of Rho-kinases has also been observed in cerebral ischemia, coronary vasospasm, hypertension, vascular inflammation, and atherosclerosis. Rho-kinases, therefore, may represent a relevant therapeutic target both for the acute and long-term endothelial dysfunction in Raynaud's phenomenon. Clinical trials need to be performed in this area.

Subjective improvement of Raynaud's phenomenon symptoms (visual analogue scale) and objective increase of cutaneous blood flow (laser Doppler) in patients with Raynaud's phenomenon after intra-digital injections of botulinum toxin A. In addition, sympathetic nerve blocks and surgical digital sympathectomy have been used but there is a lack of controlled trials or long-term follow-up.

Ischemia-reperfusion and tissue injury from free radical formation likely is a major cause of vessel and tissue injury in scleroderma. The use of antioxidants may prevent disease or reduce tissue damage. 3-Hydroxy-3 methylglutaryl-CoA reductase inhibitors (statins) may be beneficial in scleroderma-associated vasculopathy because they may reduce platelet aggregation, inhibit vascular smooth muscle proliferation, and improve endothelial dysfunction which promotes vasodilatation. The use of statin therapy has now under study and cannot yet be recommended for routine use.

ANTIPLATELET AND ANTICOAGULANT THERAPY

The frequent findings of microthrombi on histology of patients who have scleroderma suggest a potential benefit from antiplatelet therapy or anticoagulation. Activated platelets are the source of several key vasospastic substances, such as serotonin, and could contribute to the manifestation of Raynaud's phenomenon. It is recommended that patients who have scleroderma be placed on antiplatelet therapy with 81 mg of aspirin daily, unless there is a contraindication.

DIGITAL LESIONS

Digital ulcers occur in scleroderma and require special care. Often anti-biotic therapy is needed if secondary infection is present. Prevention of new ulcers is a goal of aggressive vasodilator therapy. Dry skin and subsequent fissures may develop in patients who have systemic sclerosis. Such lesions do not respond well to vasodilatory therapy, and are best taken care of with topical lubricating products (eg, Eucerin, LacHydrin, Vaseline Intensive Care, Theraplex). Wound healing is impaired because of poor circulation, which puts the patient at risk for secondary infections. Active ulcers are treated with soap and water bathing twice daily followed by topical antibiotic ointment and protective dressing. Systemic antibiotic therapy is used for cellulitis or deep secondary infections, including paronychia.

Raynaud's phenomenon

INtroduktion

I 1862 anerkendte Maurice Raynaud, at nogle mennesker, der var udsat for kulde havde forbigående digital iskæmi, at han tilskrives en overdreven reaktion fra det centrale nervesystem. Udtrykket "Raynaud's fænomen" er nu brugt til at beskrive disse episodiske hændelser, som repræsenterer vasokonstriktion af digitale arterier, precapillary arterioler, og kutan arteriovenøse shunts.

Vi forstår nu, at Raynaud's fænomen er den kliniske manifestation af sygdom i termostatreguleringsystemet fartøjer i huden og sygdom i mellemstore og små fartøjer i det perifere arterielle system af lemmerne og acral dele af kroppen. Trifasiske farveskift (bleghed, cyanose, og hyperæmi) forekommer som en overdrivelse eller forstyrrelse af den normale reaktioner på omgivelsernes temperatur og aktivitet (dvs., vasospasmer). Det sker primært i fingrene med relativ sparsom af tommelfingeren. Det kan også forekomme i tæer, tunge, ører og næse. Typisk Raynauds angreb er symmetriske, der involverer begge hænder med patienter, der konstaterer, at der er en dominerende mere følsom finger (r), som regel indekset og midterste fingre. Et typisk angreb vil fortsætte med tegn og symptomer på iskæmi indtil rewarming (fjernelse af kulde eller stress udløser). I varme omgivelser, vil angribe forsvinder som regel i ca 15-20 min.

Sir Thomas Lewis i omkring 1925 forudsiges ud fra kliniske observationer, at Raynauds fænomen var forårsaget af en lokal fejl "i den digitale og kutant arterier og var ikke sekundær til centralnervesystemet fejl. Vi er nu klar over, at biologi i blodkarrene og regulering af lokale blodgennemstrømning er kompleks. Det vaskulære endotel (inderste lag af blodkar), glatte muskelceller, og nerveterminaler udgør en integreret enhed, hvor specifikke interaktioner og opløselige mæglere udgivet i mikromiljø sammen bidrage til at afgøre den endelige balance mellem vasodilatation og vasokonstriktion. Disse interaktioner er påvirket af en række faktorer, herunder omfanget af fysisk aktivitet, den omgivende temperatur, den enkeltes følelsesmæssige tilstand, og direkte traumatisk eller inflammatorisk fornærmelser mod fartøjer. En skævhed i lokal kontrol af den vaskulære svar på disse faktorer fører til det kliniske billede af Raynauds fænomen.

I over 80 procent af patienter med Raynaud's fænomen, som er set af en internist, er betingelsen blot en overdrivelse af den fysiologiske reaktion på kulde eller emotinal stress. Men det kan også repræsentere en klinisk manifestation af en alvorlig underliggende sygdom eller være det første tegn på kritisk iskæmi af et ciffer eller helbred. Afhængig af sværhedsgraden af den vaskulære fornærmelse og størrelsen af de involverede fartøj, overfladisk sårdannelse eller dyb-væv nekrose med koldbrand og amputation kan medføre. Kliniske kriterier anvendes til at skelne patienter med ukompliceret eller primær Raynauds syndrom (også kaldet Raynaud's sygdom) fra dem med sekundær Raynaud's fænomen. De foreslåede kriterier for primær Raynaud's fænomen er symmetriske angreb, uden væv nekrose, ulceration, eller koldbrand, mangel af en sekundær årsag, på grundlag af en patients historie og generel fysisk undersøgelse normale negle gange kapillærer; en negativ test for Antinuclear antistof, og en normal blodsænkingsreaktion. Klinikere kan

undersøge, om patienten kutan kapillærer ved at placere en dråbe af klasse B fordybelse olie på patientens hud på den nederste del af negl og se området med en stereoskopisk mikroskop eller en håndholdt oftalmoskop sæt på 10 til 40 dioptrier. Normal kapillærer vises som ordnet, fine kar-sløjfer, mens kapillærene af patienter med en underliggende reumatiske sygdom ofte fordrejes eller er anatomisk unormalt. Den mediane alder ved begyndelsen af primær Raynaud's fænomen er 14 år, og kun 27 procent af tilfældene begynder i en alder af 40 år eller senere. Symptomerne er generelt milde blandt patienter med primær sygdom. I et studie af 313 patienter med primær Raynaud's fænomen, kun 38 (12 procent) oplyser at have alvorlige angreb. Omkring en fjerdedel af patienter med primær Raynaud's fænomen har en familie historie med Raynaud's fænomen i en første-grad relativ.

Selv om sklerodermi er generelt betragtet som et fibrosing sygdom i væv, er det nu anerkendt, at den underliggende vaskulær sygdom spiller en afgørende rolle i patogenese og tilhørende væv skade. Raynauds fænomen er til stede i mere end 95% af sklerodermi patienter, og ofte er det første kliniske manifestation af sygdommen processen. Raynauds fænomen menes at være sekundær til en vaskulopati af små og mellemstore perifere blodkar, der er involveret i både væv ernæring og krop Termostatregulering. Ja, det unikke

kar-sygdomme er ikke begrænset til de fartøjer af huden eller lemmer, men er fundet i de mange involverede organer. De kliniske konsekvenser af sklerodermi kar-sygdomme er derfor omfattende og forbundet med organ dysfunktion, betydelig sygelighed og dødelighed.

I modsætning til patienter med primær Raynaud's fænomen, der har milde episoder, der påvirker sjældent daglige aktiviteter og generelt forbedre med aldring, erfaring sklerodermi patienter intens og hyppig iskæmiske hændelser i forbindelse med tilbagevendende digitale sår i 25-39% af tilfældene. En undersøgelse af patienter på et center rapporteret, at yngre patienter med mere hudsygdom var i højere risiko for at udvikle mavesår, og de optrådte sædvanligvis inden for 5 år af ikke-Raynauds symptomer. Digital amputation sekundært til okklusion af digitale arterier forekommer i en delmængde af (11%) patienter, som regel med begrænset hudsygdom med tilstedeværelsen af antientromere antistof. Interessant nok tyder en forkærlighed for store okklusiv sygdom i ulnar arterien (en arterie i armen går til håndleddet på siden af den lille finger) hos patienter med begrænset sklerodermi, som er forbundet med kritisk iskæmiske hændelser. Selv større kar-sygdom kan forekomme, er det i den perifere cirkulation, generaliseret tidlig åreforkalkning i typiske steder, er ikke ensartet opdaget i sklerodermi, som menes at opstå i andre gigtsygdomme.

Tilgang til behandling af Raynaud's Fænomen

De patienter med sklerodermi udstille flere dele af vaskulære abnormaliteter, herunder (1) tilbagevendende episoder af vasospasmer (Raynauds fænomen), (2) en strukturel sygdom komponent, der omfatter intima fibrose og indsnævring af fartøjet lumen, og (3) muligheden for dannelse af intravaskulær trombe. Derfor bør behandlingen være skræddersyet til at forebygge og vende hver af disse individuelle

komponenter. Målet er at nedsætte hyppigheden af angrebene, forebygge it sår dannelse, og at begrænse progressiv vaskulær skade, fordi fuldstændig ophævelse af Raynauds fænomen er observeret sjældent med de nuværende tilgængelige behandling. Selv nondrug terapi er den mest effektive form for behandling, kan man argumentere for, at alle patienter også skal behandles med medicin, selv i mangel af digitale sår. Dette gælder især, fordi det menes, at tilbagevendende iskæmi-reperfusionsskade bidrager til den strukturelle vaskulopati over tid. Sikkert, bør patienter, der har digitale sår skal behandles aggressivt.

Behandling uden medicin

Alle patienter bør instrueres i at holde hele kroppen varm og for at undgå skærpnde omstændigheder, såsom stress, digitale traumer, og medicin, der fører til vasokonstriktion. Hyppigheden og sværhedsgraden af Raynaud's angreb er temperatur-afhængige som det fremgår af forskellen i digital komplikationer i vinter sammenlignet med sommeren. Der er ingen mere effektiv behandling af Raynaud's fænomen, end at undgå kulde eller hurtigt skiftende temperaturer. Metoder til biofeedback synes ikke at arbejde hos patienter med sklerodermi.

Behandling med medicin

Karudvidende

Standarden for behandling af patienter med sklerodermi og Raynaud's fænomen er at bruge stoffer, at åbne og slappe af arterier i fingre og hud. Disse vasodialtors har potentiale til at reducere angreb sats og sværhedsgraden af Raynaud's arrangementer. Et vigtigt mål for medicinske behandling er at forebygge nye digitale mavesår og væv skade, der fører til huden fibrose.

Kalciulkanalblokkere

Calciumantagonister (CCBS) er fortsat den mest udbredte gruppe af lægemidler til behandling af Raynauds fænomen og dens komplikationer (dvs. digital iskæmi eller sår dannelser). En meta-analyse af 18 randomiserede, kontrollerede placebo-, og dobbelt-blindede forsøg evaluerede effekten af CCBS sammenlignet med placebo hos patienter med primær Raynaud's fænomen. Et gennemsnitligt fald på 2,8-5,0 angreb over en 1-ugers periode, og en 33% reduktion i sværhedsgraden blev observeret. Disse resultater svarer til dem på en meta-analyse af CCBS behandling af Raynaud's fænomen sekundært til sklerodermi (fald på fire angreb over 1 uge og 35% sværhedsgrad reduktion). Det er vigtigt at understrege, at i klinisk praksis, kan den effektive dosis af CCB være højere, end der anvendes i forsknings-forsøg, og svaret er ganske variabel fra patient til patient. Derfor kan et standardiseret forsøg ikke afspejler de reelle samlede gevinst opnås ved disse stoffer, der udgør stadig den mest praktiske og værdifulde behandling af Raynaud's fænomen.

Prostaglandiner

Prostacyclin er en potent vasodilaterende, der har også vist en anti-proliferativ virkning på glatte muskelceller og hæmning af trombocyttaggregationen. Iloprost, da prostacyclin analog, der anvendes til behandling af svær pulmonal hypertension og kritisk digital iskæmi hos Patienter med Raynauds fænomen. Iloprost Bruges kronisk ved intermitterende intravenøs infusion til behandling af Raynauds fænomen og sklerodermi med en vis succes. Interessant, at undersøgelser har til formål at vurdere effekten på iskæmisk resultater i Både voksne og pædiatriske populationer rapporterede en betydelig Forbedring i antallet og varigheden af vasospastisk Angreb efter intravenøs indgift af iloprost. Jeg Nogle Tilfælde helt Raynauds fænomen aftaget i follow-up perioden. Intravenøs epoprostenol og er blevet rapporteret som værende nyttige for svær digital iskæmi og Raynauds fænomen symptomer i sklerodermi. Nye undersøgelser i gang for at undersøge en ny mundtlig Formulering af prostacyclin i Behandlingen af Raynauds og digitale Sår i sklerodermi.

Endothelin receptor antagonists

I blodkarrene, udøver den endothelin systemet en basal vasokonstriktive virkning, og er involveret i patogenesen af forskellige vaskulære lidelser såsom arteriel hypertension, aterosklerose, og hjertesvigt. Endothelin-1 (ET-1) er den mest potente endogene vasokonstriktor endnu ikke beskrevet og formidler vasokonstriktion og celledelingen gennem aktivering af specifikke endothelin (A) og endothelin (B)-receptorer på VSMs. I den seneste randomiseret placebo-kontrolleret studie om forebyggelse af iskæmisk digitale sår i sklerodermi (RAPIDS-1) forsøg til forebyggelse og behandling af digitale sår hos patienter med sklerodermi (n = 122), bosentan faldt i en 16-ugers periode, for det gennemsnitlige antal af nye sår med 48% sammenlignet med placebo. Ingen fordel blev fundet med bosentan på heling af eksisterende læsioner. Scores for Raynauds sværhedsgrad, beregnet ved patientens vurdering, var ens i de bosentan og placebogruppen. Disse data tyder på, at den kliniske effekt af anti-endothelin behandling kan strække sig ud over den vasodilaterende virkning, eftersom proliferativ og profibrotic effekt af endothelin-1. Disse resultater blev gengivet i en anden undersøgelse kaldet RAPIDS-2.

Phosphodiesteraser hæmmere

Fosfodiesteraser er en kompleks gruppe af enzymatisk molekyler, der bidrager til den stramme regulering af intracellulær cyklisk nukleotider niveauer ved deres nedbrydning. Den terapeutiske effekt af selektiv fosfodiesterase hæmning er allerede værdsættes i forhold såsom erektil dysfunktion og pulmonal hypertension. Vellykket anvendelse af sildenafil til at reducere sværhedsgraden og antallet af angreb i patienter med sekundær Raynaud's fænomen (med eller uden digital iskæmi) er beskrevet. Hertil kommer, tadalafil, en ny phosphodiesterase 5 hæmmer, var effektiv i en patient. Selv om disse undersøgelser stadig er ret begrænset, de giver begrundelse for yderligere undersøgelser af anvendelsen af fosfodiesteraser alene eller i kombination med et andet middel (f.eks CCB) til behandling af Raynauds fænomen.

Det autonome nervesystem

Det sympatiske nervesystem formidler en styrkende vasokonstriktive effekt på den vaskulære væg og spiller en afgørende rolle i kutan Termostatregulering. Ikke desto mindre, at den sympatikolytiske tilgang behandler Raynaud's fænomen har været ret skuffende i fortiden. Brug af selektive postganglionic sympatiske nerve-blokkere (reserpin, guanethidin, og phenoxybenzamine) har ikke vist sig at være en succes for langtidsbehandling. Prazosin, en [alpha] 1-adrenerge receptor antagonist, var mere effektivt end placebo, men svaret var beskedent, og bivirkningerne var almindelige. En mere selektiv [alpha]-adrenerg blokade er for nylig blevet undersøgt i en randomiseret, dobbelt-blindet, placebo-kontrolleret forsøg, efterforskerne målt effekten af det undersøgte stof OPC-28326, en antagonist til [alpha] 2c-adrenerge receptor, på hud temperatur og blodgennemstrømningen efter en akut kold udfordring. Disse undersøgelser understøtter vigtigheden af [alpha] 2c-adrenerge receptorer i reguleringen af kold-induceret vaskulære reaktioner, men bredere kliniske forsøg er nødvendige for at bekræfte nytten af OPC-28326 eller lignende stoffer til behandling af patienter med Raynaud's fænomen.

Forskelligt

Flere nye behandlingsformer, der bruges, og nogle formelle undersøgelser er i gang med Raynaud's fænomen på grund af deres potentielle vasodilative virkning. Aktuell nitrater bruges ofte, men ikke tåles. Serotonin er en potent cirkulerende vasokonstriktor frigøres fra trombocytter, hvis rolle i Raynaud's fænomen er ikke klart defineret. Ikke desto mindre, i de senere år har flere rapporter beskrevet nytten af de selektive serotoningenoptagshæmmere (SSRI) til behandling af Raynauds fænomen. Antallet af behandlede patienter er meget lille, og forværring af Raynaud's fænomen symptomer er også beskrevet med brug af SSRI-præparater. Veltilrettelagte placebo-kontrollerede undersøgelser er nu forpligtet til at vurdere den reelle betydning af disse lægemidler i forvaltningen af Raynauds fænomen.

Stigende tegn tyder på, at Rho-kinaser er indblandet i kolde-induceret vasokonstriktion. Desuden overaktivitet af Rho-kinaser er også blevet observeret i cerebral iskæmi, koronar vasospasme, hypertension, vaskulær inflammation og aterosklerose. Rho-kinaser, derfor kan udgøre en relevant terapeutisk mål for både akutte og langsigtede endothelial dysfunktion i Raynaud's fænomen. Kliniske forsøg skal udføres i dette område.

Subjektiv forbedring af Raynauds fænomen symptomer (visuel analog skala) og målsætningen om at øge af kutant blodgennemstrømning (laser Doppler) hos patienter med Raynaud's fænomen efter inden for digital injektioner af botulinumtoksin A. Desuden har sympatiske nerve-blokke og kirurgisk digitale sympathectomy blevet brugt men der mangler kontrollerede undersøgelser eller langsigtet opfølgning.

Iskæmi-reperfusion og væv skade ved dannelse af frie radikaler sandsynligvis er en væsentlig årsag til fartøjet og væv skade i sklerodermi. Brugen af antioxidanter kan forebygge sygdom eller mindske vævsskader. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductasehæmmere (statiner) kan være gavnlige i sklerodermi-associerede

vaskulopati, fordi de kan reducere trombocyttaggregation, forhindre vaskulære glatte muskulatur spredning, og forbedre endotel dysfunktion, der fremmer vasodilatation. Brugen af statinbehandling er nu under behandling, og kan endnu ikke anbefales til rutinemæssig brug.

Antitrombotiske og antikoagulationsbehandling

De hyppige fund af microthrombi om histologi af patienter, der har sklerodermi tyder på en potentiel gavn af blodfortyndende behandling eller antikoagulantia. Aktiverede blodplader er kilden til flere vigtige vasospastisk stoffer, såsom serotonin, og kunne bidrage til en manifestation af Raynauds fænomen. Det anbefales, at patienter, der har sklerodermi anbringes på blodfortyndende behandling med 81 mg acetylsalicylsyre dagligt, medmindre der er en kontraindikation.

Digitale sår

Digital sår forekomme i sklerodermi og kræver særlig pleje. Ofte anti-biotiske behandling er nødvendig, hvis sekundær infektion er til stede. Forebyggelse af nye sår er målet for en aggressiv vasodilaterende behandling. Tør hud og efterfølgende revner kan opstå hos patienter med systemisk sklerose. Sådanne læsioner ikke reagerer godt på vasodilatoriske terapi, og er bedst klaret med aktuelle smøreolie-produkter (f.eks Eucerin, LacHydrin, Vaseline Intensive Care, Theraplex). Sårheling er nedsat på grund af dårligt blodomløb, der sætter patienten med risiko for sekundære infektioner. Aktive sår behandles med sæbe og vand badning to gange dagligt efterfulgt af lokal antibiotisk salve og beskyttende dressing. Systemisk antibiotikabehandling bruges til cellulitis eller dybe sekundære infektioner, herunder paronychia.

