

SYNDROM NEKLIDNÝCH KONČETIN

MUDr. Martin Pretl, CSc.

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Syndrom neklidných končetin (RLS) je definován čtyřmi základními diagnostickými kritérii: (1) nepříjemnými pocity v končetinách (dysestézie), které vyvolávají (2) motorický neklid a nutkavý pocit k pohybu (3). Maximum obtíží se vyskytuje v klidu (4), večer a časně v noci. Patofyziologickým podkladem se zdá být dysfunkce v oblasti dopaminergního systému. K diagnóze postačuje dobrá anamnéza, eventuálně polysomnografické vyšetření či aktigrafie. Léčba spočívá v podávání L-Dopy, agonistů dopaminu či opioidů.

Klíčová slova: syndrom neklidných končetin, patofyziologie, diagnostika, terapie.

RESTLESS LEGS SYNDROME

Primary features of restless legs syndrome (RLS) are: an urge to move, usually due to uncomfortable sensations, motor restlessness, expressed as activity, that relieves the urge to move, worsening of symptoms by relaxation mainly in the evening and in the early night. Dopaminergic system dysfunction is suspected. Diagnosis is established on interviewing the patient and by polysomnography or actigraphy. L-Dopa, dopamine agonists and opioids are most recommended in therapy.

Key words: restless legs syndrome, pathophysiology, diagnosis, treatment.

První zmínka o syndromu neklidných končetin (RLS – restless legs syndrome) se v literatuře datuje ke konci 17. století (25). Teprve Ekbohm v polovině minulého století RLS přesně definoval (5). Ke konci 20. století došlo k nárůstu zájmu o tuto jednotku, který šel ruku v ruce s rozvojem spánkové medicíny ve světě. V naší republice RLS vstoupil do širšího povědomí lékařů až na konci 90. let minulého století.

Definice

RLS musí splňovat čtyři základní diagnostická kritéria (23):

- Nepříjemné pocity v končetinách (dysestézie) – týká se hlavně dolních končetin, není však vzácností, vyskytuje-li se tento pocit i v končetinách horních či v těle. Pocity jsou popisovány pacientem někdy velmi bizarně (od neklidu a napětí až k pocitům průchodu elektrického proudu či proudění vody nebo vrtání červů v končetinách), nejméně často jako bolest.
- Neklid a nutkání k pohybu – nepříjemné senzací natolik obtěžují pacienta, že nutí k pohybu jednou nebo oběma končetinami. Pohyb přechodně uleví od obtíží, za několik okamžiků se však nepříjemné pocity s nutkáním k pohybu opět objevují.
- Maximum výskytu v klidu – uváděné senzací se objevují v klidu, nebo převážně v klidu, či je klid zhoršuje.
- Cirkadiánní výskyt obtíží – maximum obtíží je hlavně večer a v noci. Typické jsou stesky pacientů sedících večer u televize (či v kině nebo v divadle) na nemožnost soustředění se na děj a na nutkání končetinami pohybovat v důsledku nepříjemných pocitů. Rovněž tak před usnutím, kdy pacient uléhá na lůžko v očekávání odpočinku a usnutí. Místo toho přichází nepříjemný pocit nutkání k pohybu a nástup spánku se oddaluje.

Při splnění čtyř základních kritérií je diagnóza nepochybná. Doplňující kritéria napomáhají v případě nejasností ke stanovení přesné diagnózy. Mezi ně patří:

- Přítomnost periodických pohybů končetinami ve spánku (PLMS – periodic limb movements in sleep) – pohybů podobných trojflexi – tzn. flexe kyčle, kolena a kotníku většinou spojená s dorzální flexí palce. Pravidelně se opakují průměrně za 15–40 s. Jejich trvání je 0,5–5 s. Vyskytují se převážně v NREM spánku. Každý pohyb je spojen s (mikro) probouzecí reakcí, častá mikroprobuzení působí fragmentaci spánku. Stejně jako RLS mohou PLMS postihovat také horní končetiny. Pro PLMS je typické, že se v 70–90 % vyskytují společně s RLS. Naopak výskyt RLS spojený s PLMS je popisován v 30 procentech.
- Únava a neodpočatost. Pokud se RLS vyskytují před usnutím, prodlužují latenci usnutí. V případě současného výskytu s PLMS dochází i k fragmentaci spánku. Následkem je nedostatečná efektivita spánku. Ráno vstává pacient s pocitem neodpočatosti, nevyspalosti (typický je stesk jako kdyby v noci skládal uhlí). Následuje snížený pracovní výkon, únava přes den, snížená koncentrace. Zvýšená spavost však u těchto pacientů nebývá popisována.
- Dyskinézy během bdělosti, zvláště v klidu.
- Pozitivní rodinná anamnéza – je předpokládána autozomálně dominantní dědičnost. Zveřejněné genetické studie se dosud zcela neshodují na přesné lokalizaci poruchy, nejčastěji se uvádí porucha krátkého raménka chromozomu 12 (4, 13).
- Sekundární RLS. Těhotenství, anémie z nedostatku železa, chronická renální selhávání jsou vedle dalších onemocnění nejčastější příčinou vzniku sekundárního RLS (3, 10, 19).

Patofyziologie

Současné možnosti nedovolují přesně určit anatomickou oblast, která je zodpovědná za RLS. Nepochybná je lokalizace na centrální, subkortikální úrovni (snížená inhibice senzomotorických kortikálních a spinálních systémů). Tyto závěry podporují i studie využívající PET, SPECT či transkraniální magnetickou stimulaci (6, 20).

Neurotransmiterové teorie

Dobrá dopaminergní odpověď na léčbu RLS naznačuje poruchy v oblasti dopaminergních struktur.

Metabolismus železa

Některá onemocnění, u kterých se vyskytuje sekundární RLS, souvisejí přímo s metabolizmem železa. Předpokládá se, že jeho nedostatek má důležitý vliv na vznik RLS. Patofyziologicky je uvažován deficientní transport a ukládání železa v CNS, v jejichž důsledku dochází k ovlivnění dopaminergních funkcí (9).

Průběh onemocnění, výskyt v populaci

RLS může začínat v každém věku včetně dětství. Vyšší výskyt je popisován ve věkové skupině nad 65 let. U onemocnění, při kterých se RLS vyskytuje sekundárně, dochází k rozvoji jednotky většinou během několika let. U některých pacientů dochází k remisi onemocnění, avšak při jejich opětovném začátku mohou být příznaky daleko silnější.

U dětských pacientů se vyskytují obdobné příznaky jako v dospělosti – dysestézie, prodloužená latence usnutí a přerušovaný spánek, celkový úbytek spánku. Progrese onemocnění bývá v dospělosti pomalejší. Začátek před 21. rokem věku byl v retrospektivních studiích zaznamenán u 40 % dospělých (17).

Výskyt RLS a PLMS velmi úzce souvisí s ADHD – attention deficit hyperactivity disorder. Je předpokládán mediátorový deficit dopaminergního systému, stejný jako u RLS. V provedených studiích byl RLS u ADHD diagnostikován u třetiny pacientů, u většiny jejich rodičů byl rovněž RLS přítomen (2, 16, 24).

Studie provedené v posledních deseti letech dokazují významný výskyt RLS v populaci. Kanadské a americké studie udávají 10-20% výskyt RLS, u populace starší 65 let ještě častější. Evropské a japonské studie zaznamenaly přítomnost RLS u 7-10% obyvatel. V těhotenství je udáván výskyt mezi 11-33 %, u pacientů s chronickým renálním selháváním mezi 17 a 48 % (11, 15, 21).

Diagnostika

Suverénní diagnostickou metodou je dobře provedená podrobná anamnéza zaměřená na čtyři základní a další pomocná diagnostická kritéria. Pokud pacient trpí pouze RLS, polygrafické vyšetření není nutné provádět. Kromě prodloužené latence usnutí by nevykázalo jinou patologii. Při předpokládaných PLMS patří polygrafické vyšetření k základním (včetně monitorace EMG aktivity z mm tibiales anteriores). Ke zmíněné prodloužené latenci usnutí přibývají fragmentace spánku, častá probouzení s nemožností usnout

a časně probouzení. Kromě polygrafie (polygrafické vyšetření je náročné jak časově, tak finančně, nehledě na určitý diskomfort pacienta, který vzniká jednak hospitalizací, a jednak vlastním vyšetřením) lze RLS a PLMS diagnostikovat pomocí ambulantní metody – aktigrafie (metoda vyvinutá na měření pohybové aktivity). Jednoduchý přístroj velikosti náramkových hodinek se připevňuje pomocí elastického pásu na akromiální končetiny či končetiny (nárt, kotník) před usnutím. Ráno jsou data pomocí jednoduchého software během několika minut k dispozici. S výhodou je měření opakovat po dobu několika nocí. Klinické neurologické vyšetření nevykazuje odchylky od normy.

V diferenciální diagnostice je nutné vyloučit periferní neuropatii, bérce varixy, intermitentní klaudikace, crampi, neuroleptiky indukovanou akatisii.

Přestože neexistuje žádná suverénní laboratorní diagnostická metoda ozřejmující diagnózu RLS, nesmíme opomenout vyloučit anémii, poruchu ukládání železa (vyšetření vazebné kapacity železa a hladiny ferritinu) či diabetes mellitus. EMG vyšetření v nejasných případech diagnostikuje polyneuropatické postižení. Znalost dědičnosti napomáhá ke stanovení diagnózy hlavně u dětí, u jejichž rodičů se RLS vyskytuje.

Léčba

Přestože neexistuje kauzální léčba, možnosti terapie nejsou zanedbatelné. Lze je rozdělit do dvou okruhů:

- farmakologická léčba
 - dopaminergní léčba
 - opioidy
 - ostatní
- nefarmakologická léčba.

Farmakologická léčba přináší jasné výsledky. Jejich účinnost dokládají nejen klinické studie, ale hlavně klinická praxe. Při užití je nutné dodržovat základní pravidla:

- preskribovat nejnižší možnou dávku
- titrovat velmi pomalu
- kombinace více léčiv v nejnižších dávkách může být pacientem pro časté nežádoucí účinky léčiv lépe tolerována než jednotlivé preparáty ve vyšší dávce
- vhodné je užívat medikaci těsně před nástupem obtíží (při dobré spolupráci s pacientem) či v době nástupu obtíží (při obtížné spolupráci). Možná je i kombinace s menší dávkou jídla večer k zabránění nežádoucích gastrointestinálních účinků.

Dopaminergní látky

Agonisté dopaminu

Tato skupina látek se jeví v poslední době jako nejvhodnější. Aktivaci D2 dopaminových receptorů je dosahováno vysoké efektivity, dobré tolerance a malých nežádoucích účinků léčby. Mezi nejčastěji užívané látky patří pergolid (střední dávka 0,3 mg/den), pramipexol (0,375 mg – 0,75 mg/den) či ropinirol (1,5 mg – 2,5 mg/den). Negativem této léčby v našich podmínkách je její cena.

L-Dopa

Preparáty této skupiny byly a jsou užívány v našich podmínkách nejčastěji. L-Dopa v dávce 50–100 mg podávaná před spaním či před/v období začátku stesků během večera (eventuálně v noci při probuzení) přináší dobrý efekt, přijatelná je i cena léčby. Mezi občasně se vyskytující vedlejší nežádoucí účinky patří gastrointestinální dyskomfort. Obavy z nežádoucích účinků vznikajících při dlouhodobé léčbě se ukázaly jako neoprávněné. Krátký poločas účinku vedoucí k opětovnému nástupu obtíží v noci (působí fragmentaci spánku) lze vyřešit podáváním retardovaných forem. Závažným se ukazuje u určité části pacientů vznik augmentace – příznaky RLS se při užívání přesouvají do denních hodin a jsou dokonce silnější než původně popisované. Augmentace je popisována v 65–80 % případů při užívání více než 300 mg levodopy denně (1, 8).

Používání opioidů je částečně kontroverzní v léčbě RLS. Nežádoucí účinky jsou srovnatelné s ostatní medikací (12, 14, 22). Varovat je třeba před možností vzniku návyku. Opioidy se mohou též podílet na vzniku syndromu spánkové apnoe. V našich podmínkách je užíván nejčastěji tramadol (nejčastěji 50–100 mg/den).

Benzodiazepiny jsou často předepisovány v léčbě RLS. Nesnižují signifikantně množství pohybů končetinami, pacienta však zklidňují. Nebezpečná je možnost vzniku návyku, nevhodné je jejich náhlé vysazení. U dlouhodobě působících benzodiazepinů je nutné brát v úvahu jejich přetrvávající účinek přes den. U starých lidí mohou benzodiazepiny svým účinkem rovněž působit pády a zmatenost při probuzení

Literatura

- Allen RP, Earley CJ. Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep* 1996; 19: 205–213.
- Chervin RD, Archbold KH, Dillon JE, Pitus KJ, Dahl RE, Guilleminault C. Associations between symptoms of inattention, hyperactivity, restless legs and periodic leg movements. *Sleep* 2002; 25: 213–218.
- Collado-Seidel V, Kohnen R, Samtleben W, Hillebrand GF, Oertel WH, Trenkwalder C. Clinical and biochemical findings in uremic patients with and without restless legs syndrome. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 324–328.
- Desautels A, Turecki G, Montplaisir J, Brisebois K, Sequeira A, Adam B, et al. Evidence for a genetic association between monoamine oxidase A and restless legs syndrome. *Neurology* 2002; 59: 215–219.
- Ekbom K. Restless legs: a clinical study. *Acta Med Scand Suppl* 1945; 158: 1–123.
- Entezari-Taher M, Singleton JR, Jones CR, Meekins G, Petajan JH, Smith AG. Changes in excitability of motor cortical circuitry in primary restless legs syndrome. *Neurology* 1999; 53: 1201–1205.
- Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y, Verger K, Masramon X, Hernandez G. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: a double-blind, cross-over study. *Neurology*. 2002; 59: 1573–1579.
- Guilleminault C, Cetel M, Philip P. Dopaminergic treatment of restless legs and rebound phenomenon. *Neurology* 1993; 43: 445.
- Hening WA. Restless legs syndrome: a sensorimotor disorder of sleep/wake motor regulation. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2002; 2: 186–196.
- Hertz G, Fast A, Feinsilver SH, Albertario CL, Schulman H, Fein AM. Sleep in normal late pregnancy. *Sleep* 1992; 15: 246–251.
- Johnson E. Omnibus sleep in America Poll. Washington: National Sleep Foundation; 2001: 46 s.
- Kavey N, Walters AS, Hening W, Gidro-Frank S. Opioid treatment of periodic movements in sleep in patients without restless legs. *Neuropeptides*. 1998; 11: 181–184.
- Kock N, Culjkovic B. Mode of Inheritance and Susceptibility Locus for Restless Legs Syndrome on Chromosome 12q. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 205–208.
- Lauerma H, Markkula J. Treatment of restless legs syndrome with tramadol: an open study. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 241–244.

v noci v důsledku jejich efektu. Nejvíce se osvědčilo podávání clonazepamu (obvykle 0,5–2 mg/den) (18).

Antikonvulziva v léčbě RLS (gabapentin, carbamazepin) nesplňují zcela předpoklady, které byly do jejich použití vkládány, zůstávají lékem další volby (7, 26).

Zvláštní kapitolu tvoří neuroleptika, která sama indukují RLS, stejně jako tricyklická antidepresiva a SSRI. Někteří pacienti však trvají na jejich užívání i přes jejich nežádoucí účinky. Podávání antagonistů dopaminu (metoklopramid, prochlorperazin, droperidol a některé blokátory Ca kanálů) je rovněž kontraindikováno. V případě nutnosti použití těchto léčiv je nutné volit kompromis mezi potřebou látku použít a jejími nežádoucími účinky.

Nefarmakologická léčba má podpůrný vliv a spočívá v přizpůsobení životního stylu onemocnění – doporučuje se provádění aktivit, o kterých pacient ví, že pomáhají zmírnit obtíže (duševní aktivity, uvolnění končetin se zaujetím vhodné polohy...). Naopak je důležité vyloučení takové fyzické námahy, která příznaky zhoršuje. K nefarmakologické léčbě řadíme i dietní opatření (kofein, alkohol, antihistaminika příznaky zhoršují).

Závěr

Přestože problematika RLS je poměrně nová a ne detailně prozkoumaná, dosavadní poznatky a frekvence výskytu nás utvrzují v její závažnosti. Relativně snadná a rychlá pomoc pacientům trpícím RLS by měla vést k osvojení si diagnostiky a léčby mezi běžnou lékařskou veřejností.

Podpořeno výzkumným záměrem UK 111 0000 1.

- Phillips B, Young T, Finn L, Asher K, Hening WA, Purvis C. Epidemiology of restless legs symptoms in adults. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2137–2141.
- Picchetti D, Walters A. Restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in children and adolescents: comorbidity with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Clin North Am* 1996; 5: 729–740.
- Polydefkis M, Allen RP, Hauer P, Earley CJ, Griffin JW, McArthur JC. Subclinical sensory neuropathy in late-onset restless legs syndrome. *Neurology* 2000; 55: 1115–1121.
- Saletu M, Anderer P, Saletu-Zyhlarz G, Prause W, Semler B, Zoghiani A, Gruber G, Hauer C, Saletu B. Restless legs syndrome (RLS) and periodic limb movement disorder (PLMD): acute placebo-controlled sleep laboratory studies with clonazepam. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2001; 11: 153–161.
- Sun ER, Chen CA, Ho G, Earley CJ, Allen RP. Iron and the restless legs syndrome. *Sleep* 1998; 21: 371–377.
- Turjanski N, Lees AJ, Brooks DJ. Striatal dopaminergic function in restless legs syndrome: 18F-dopa and 11C-raclopride PET studies. *Neurology* 1999; 52: 932–937.
- Ulfberg J, Nystrom B, Carter N, Edling C. Prevalence of Restless Legs Syndrome among males aged 18–64 ys. An association with somatic disease and neuropsychiatric symptoms. *Mov Disord* 2001; 16: 1159–1163.
- Walters AS, Wagner ML, Hening WA, Grasing K, Mills R, Chokroverty S, Kavey N. Successful treatment of the idiopathic restless legs syndrome in a randomized double-blind trial of oxycodone versus placebo. *Sleep* 1993; 16: 327–332.
- Walters AS. Toward a better definition of the restless legs syndrome. The International Restless Legs Syndrome Study Group. *Mov Disord* 1995; 10: 634–642.
- Walters AS, Mandelbaum DE, Lewis DS, Kugler S, England SJ, Miller M. Dopaminergic therapy in children with restless legs/periodic limb movements in sleep and ADHD. Dopaminergic therapy study Group. *Pediatr Neurol* 2000; 22: 182–186.
- Willis T. The London practice of physick. London: Bassett, Dring, Harper, and Crook; 1692.
- Zucconi M, Coccagna G, Petronelli R, Gerardi R, Mondini S, Cirignotta F. Nocturnal myoclonus in restless legs syndrome effect of carbamazepine treatment. *Funct Neurol*. 1989; 4: 263–271.