

SYNDROM NEKLIDNÝCH KONČETIN

MUDr. Martin Pretl, CSc.

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Syndrom neklidných končetin (RLS – restless legs syndrome) je definován 4 základními diagnostickými kritérii: (1) nutkáním k pohybu spojeným s nepříjemnými pocity v končetinách, (2) zhoršující se klidem, (3) částečně nebo úplně potlačované pohybem, (4) s maximem výskytu během večera a 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: (1) an urge to move the legs, usually accompanied by uncomfortable sensations in the legs, (2) begin or worsen during periods of rest or inactivity, (3) partially or totally relieved by movement and (4) worsen in the evening or night than during the day. 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 (20). Teprve Ekbom v polovině minulého století RLS přesně definoval (4). 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 4 základní diagnostická kritéria (2, 19):

1. Nutkání k pohybu dolními končetinami, obvykle doprovázené nebo vyvolané nepříjemným pocitem v končetinách; někdy je nutkání k pohybu přítomno bez nepříjemných pocitů, může postihovat i horní končetiny nebo další části těla. 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.
2. Nutkání k pohybu nebo nepříjemné pocity začínají nebo se zhoršují během období klidu, např. při sezení, ležení.
3. Nutkání k pohybu nebo nepříjemné pocity jsou částečně nebo úplně potlačovány pohybem, např. chůzí či propnutím končetiny, přinejmenším tak dlouho, dokud pohyb pokračuje.
4. Nutkání k pohybu nebo nepříjemné pocity jsou horší večer nebo v noci než během dne nebo se vyskytují jen večer nebo v noci (když jsou symptomy velmi silné, zhoršení v noci nemusí být patrné, muselo však předcházet).

Při splnění 4 základních kritérií je diagnóza nepochybná. Pomocná a přidružená kritéria napomáhají v případě nejistoty ke stanovení přesné diagnózy. Mezi ně patří:

- Pozitivní rodinná anamnéza – mezi příbuznými prvního stupně je udávána v současných studiích u více než 50% pacientů. Je předpokládána autozomálně dominantní dědičnost.
- 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 (non rapid eye movements) spánku. Intenzita PLMS se stanovuje podle PLMS indexu (počet pohybů vztažených na hodinu spánku, za patologii je pokládán PLMS index > 5). Každý pohyb je spojen s (mikro) probouzeckou reakcí, častá mikropobuzení působí fragmentaci spánku. Stejně jako RLS mohou PLMS postihovat také horní končetiny. Pro RLS je typické, že 80 % pacientů má PLMS index > 5.
- Odpovídatost na dopaminergní terapii – dochází ke zlepšení motorických i senzorických příznaků již při velice malých dávkách v porovnání s Parkinsonovou nemocí.
- Poruchy spánku. Únava a neodpočatost jsou nejčastějším důvodem návštěvy lékaře. 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 např. stesk jako kdyby v noci skládal uhlí). Následuje snížený pracovní výkon, únava přes den, snížená koncentrace. Zvýšená spavost však u těchto pacientů nebývá popisována.

Sekundární RLS. Těhotenství, anémie z nedostatku železa, chronické renální selhávání, neurologické leze (spinální i periferní včetně diskopatií), medikace (tricyklická antidepresiva, SSRI, lithium, agonisté dopaminu) jsou nejčastější příčinou vzniku sekundárního RLS (3, 9, 15).

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 (5, 16).

Neurotransmitterové teorie

Dobrá dopaminergní odpověď při léčbě 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 (8).

Výskyt v populaci, průběh onemocnění

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 % (10, 13, 17).

RLS může začínat v každém věku včetně dětství. U dětských pacientů se vyskytují obdobné příznaky jako v dospělosti – dysestázie, prodloužená latence usnutí, přerušovaný spánek a celkový úbytek spánku. Progrese onemocnění bývá v dospělosti u těchto pacientů pomalejší. U dospělých pacientů se začátkem před 50. rokem je obvykle začátek plíživý, u starších pacientů bývá začátek náhlý a příznaky jsou těžší. U části pacientů se RLS mohou vyskytovat intermitentně, mohou spontánně vymizet na mnoho let. Někdy však mohou být při opětovném začátku příznaky daleko silnější. U onemocnění, při kterých se RLS vyskytují sekundárně, dochází k rozvoji jednotky většinou během několika let.

Diagnostika

Suverénní diagnostickou metodou je dobře provedená podrobná anamnéza zaměřená na 4 základní a další pomocná diagnostická kritéria s vyloučením možnosti sekundarity. 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 časné probouzení. Kromě polygrafie (polygrafické vyšetření je náročné

jak časově, tak finančně, nehledě na určitý diskomfort pacienta, který vzniká jednak hospitalizací, jednak vlastním vyšetřením) lze RLS a PLMS diagnostikovat pomocí ambulantní metody – aktigrafie (metoda vyvinutá na měření pohybové aktivity). Jednoduchý přístroj velikosti náramkových hodinek se připevní pomocí elastického pásu na akromiální končetiny či končetiny (nárt, kotník) před usnutím. Ráno jsou data díky jednoduchému programu k dispozici během několika minut. Výhodou je, že se měření může opakovat po dobu několika nocí. Klinické neurologické vyšetření nevykazuje odchylky od normy.

V diferenciální diagnostice je nutné vyloučit:

- periferní neuropatii: nejdůležitějším vodítkem je nepřítomnost motorického neklidu při nepříjemných pocitech v končetinách (mezi nejčastější stesky patří necitlivost, mravenčení nebo bolest v končetinách), pohyb stav nelepší, není přítomna ani cirkadiánní rytmicita obtíží. RLS jsou nejčastěji zaměňovány s diabetickou polyneuropatií. Nesmíme opomenout možnost souběhu RLS a polyneuropatie, v tomto případě diagnostika i léčba bývají ztíženy
- vaskulární onemocnění (bércové varixy)
- akatisie včetně neuroleptiky indukované akatisie: je přítomen pohyb končetinami (motorický neklid), ale bez senzorického doprovodu, nemusí se vyskytovat v klidu ani cirkadiánně; nejčastěji souvisí s podávanou léčbou – neuroleptika či jiné dopaminergní blokátory
- noční bolestivé křeče končetin (nocturnal leg cramps): bolestivé, mimovolní svalové kontrakce, často fokální, s náhlým začátkem, obvykle unilaterální.

Přestože neexistuje žádná suverénní laboratorní diagnostická metoda ozřejmující diagnózu RLS, nesmíme opomenout vyloučit anémii, poruchu ukládání železa (vyšetření

vazebné kapacity železa a hladiny ferritinu), diabetes mellitus, postižení ledvin. EMG vyšetření v nejasných případech diagnostikuje polyneuropatické postižení. Znalost dědičnosti napomáhá ke stanovení diagnózy hlavně u dětí, u jejichž rodičů se RLS vyskytuje.

Léčba

I přes nepřítomnost kauzální léčby nejsou možnosti terapie zanedbatelné. Lze je rozdělit do dvou okruhů:

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

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

- předepisovat 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
- dobrá edukace – pacientům je nutné vysvětlit, že netrpí Parkinsonovou chorobou (velmi častá obava po přečtení příbalového letáku u dopaminergních látek).

Dopaminergní látky

Agonisté dopaminu

Tato skupina látek se jeví v poslední době jako nejvhodnější. Aktivací D2 dopaminových receptorů je dosahováno vysoké efektivity,

dobré tolerance a malých nežádoucích účinků léčby. Mezi nejčastěji užívané látky patří ropinirol, pramipexol či pergolid obvykle v nejnižších či nízkých dávkách (podle efektu). Negativem této léčby v našich podmínkách je hlavně její cena. Augmentace – příznaky RLS se při užívání posouvají minimálně o 2 hodiny dříve než původně popisovaný začátek příznaků a jejich intenzita může být silnější – je popisována méně často. Může se vyskytnout zvýšená spavost, nauzea.

L-Dopa

Preparáty této skupiny byly a jsou užívány v našich podmínkách nejčastěji. L-Dopa v dávce 100 mg podávána před spaním či před/v období začátku stesků během večera (eventuálně v noci při probuzení) přináší dobrý efekt, přijatelná je i cena léčby. Mezi občasné se vyskytující vedlejší nežádoucí účinky patří gastrointestinální diskomfort. 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, která je popisovaná v 65–80 % případů při užívání více než 300 mg levodopy denně (1, 7).

Opioidy

Používání opioidů je v léčbě RLS částečně kontroverzní. Nežádoucí účinky jsou srovnatelné s ostatní medikací (11, 12, 18). Varovat je třeba před možností vzniku tolerance a návyku. Opioidy se mohou též podílet na vzniku syndromu spánkové apnoe. V našich podmínkách je užíván nejčastěji tramadol (nejčastěji 50–100 mg/den).

Benzodiazepiny

Benzodiazepiny jsou v léčbě RLS často předepisovány. 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 starších lidí mohou benzodiazepiny svým účinkem rovněž působit zmatenost a pády při probuzení v noci. Nejvíce se osvědčilo podá-

vání clonazepamu (obvykle 0,5–2 mg/den) (14).

Antikonvulziva

Antikonvulziva v léčbě RLS (gabapentin, carbamazepin) nesplňují zcela předpoklady, které byly do jejich použití vkládány, zůstávají lékem další volby (6, 21).

Zvláštní kapitolu tvoří léky vyvolávající sekundární RLS – jejich podávání je kontraindikováno. V případě nutnosti použití těchto léčiv je nutné volit kompromis mezi potřebou látky použít a jejími nežádoucími účinky. U dialyzovaných pacientů musíme při dávkování dbát na cestu jejich vylučování. V podpurné farmakologické terapii je doporučován vitamin E, magnezium.

Nefarmakologická léčba má podpurný vliv a spočívá v přizpůsobení životního stylu – do-

poručuje 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 radíme 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 širokou lékařskou veřejností.

*Podpořeno výzkumným záměrem
UK 1111 0000 1*

Literatura

1. Allen RP, Earley CJ. Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep* 1996; 19: 205–213.
2. Allen RP, Pichietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters E, Montplaisi J., the participants in the Restless Legs Syndrome Diagnosis and Epidemiology workshop at the National Institute of Health in collaboration with members of the International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Medicine* 2003; 4: 101–119.
3. 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.
4. Ekblom K. Restless legs: a clinical study. *Acta Med Scand Suppl* 1945; 158: 1–123.
5. 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.
6. 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.
7. Guilleminault C, Cetel M, Philip P. Dopaminergic treatment of restless legs and rebound phenomenon. *Neurology* 1993; 43: 445.
8. Hening WA. Restless legs syndrome: a sensorimotor disorder of sleep/wake motor regulation. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2002; 2: 186–196.
9. Hertz G, Fast A, Feinsilver SH, Albertario CL, Schulman H, Fein AM. Sleep in normal late pregnancy. *Sleep* 1992; 15: 246–251.
10. Johnson E. Omnibus sleep in America Poll. Washington: National Sleep Foundation; 2001: 46s.
11. 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.
12. Lauerma H, Markkula J. Treatment of restless legs syndrome with tramadol: an open study. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 241–244.
13. 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.
14. Saletu M, Anderer P, Saletu-Zyhlarz G, Prause W, Semler B, Zoghalmi 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.
15. Sun ER, Chen CA, Ho G, Earley CJ, Allen RP. Iron and the restless legs syndrome. *Sleep* 1998; 1: 371–377.
16. 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.
17. Ulfberg J, Nystrom B, Carter N, Edling C. Prevalence of Restless Legs Syndrome among males aged 18–64 yrs. An association with somatic disease and neuropsychiatric symptoms. *Mov Disord* 2001; 16: 1159–1163.
18. 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.
19. Walters AS. Toward a better definition of the restless legs syndrome. The International Restless Legs Syndrome Study Group. *Mov Disord* 1995; 10: 634–642.
20. Willis T. The London practice of physick. London: Bassett, Dring, Harper, and Crook; 1692.
21. 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.