

Restless Legs Syndrome

– Syndrom neklidných nohou

Mgr. Kateřina Ošlejšková-Vašutová

Syndrom neklidných nohou (RLS) je neurologické onemocnění doprovázené poruchami spánku. Nejčastěji se léčí dopaminergními léčivy (L-DOPA) a agonisty dopaminu (pergolid, pramipexol, ropinirol). Vzhledem k jejich nežádoucím účinkům a pravděpodobnosti výskytu dlouhodobě trvajících komplikací se hledají možnosti alternativní nondopaminergní léčby (např. benzodiazepiny nebo gabapentin). Největší význam pro léčbu RLS bude mít ovšem objevení molekulárně biologické příčiny RLS, kdy bude možné terapii zacílit zcela přesně.
Klíčová slova: syndrom neklidných nohou, L-DOPA.

Úvod

Syndrom neklidných nohou je poměrně běžné, ale podceňované onemocnění, které je spojeno se spánkovými obtížemi. RLS je senzomotorické neurologické onemocnění charakterizované nutkáním pohybovat končetinami, které je často provázeno různými paresteziemi. Pacienti popisují celou řadu nepříjemných pocitů zejména v dolních končetinách, např. svědění, pálení, řezání, šubání, bolest. Symptomy se projevují převážně v klidu, před usnutím a v nočních hodinách. Pacienti postižení tímto syndromem nejsou schopni kvalitně odpočívat, což má negativní vliv nejen na kvalitu života během bdění, ale také na rozvoj chronické nespavosti a stresu u nemocných. Podle posledních studií se uvádí prevalence RLS v populaci kolem 10 %, přičemž častěji jsou postiženy ženy a vyšší

prevalence postižení žen závisí na počtu dětí, resp. na počtu porodů.

Při popisu klinického obrazu RLS se vychází z diagnostických kritérií, které publikovala International Restless Legs Syndrome Study Group v roce 2003.

Etiologie a patogenese

Přesný podklad vzniku onemocnění není zatím znám. Doposud se vychází z empirických zkušeností týkajících se léčby. Největší důraz v patogenезi RLS se přikládá snížení dopaminergní transmise v oblasti CNS a nedostatku železa.

V současnosti nelze přesně určit anatomickou strukturu, která je zodpovědná za vznik RLS. Syndrom neklidných nohou je způsoben pravděpodobně poruchou na

úrovni centrálního nervového systému (CNS) v oblasti dopaminergního transmitterového systému a dále poruchou funkce tlumivých sestupných drah na úrovni mozkového kmeňu a míchy (3). Podle nejnovějších poznatků jsou patologické změny při RLS nejčastěji lokalizovány do oblasti kortexu, zadních rohů míšních a předního hypotalamu. RLS může být vyvolán traumatickou, vaskulární míšní lézí anebo spinální anestézií. Syndrom neklidných nohou se velmi často vyskytuje společně s Parkinsonovou nemocí.

Na rozvoj RLS má vliv nedostatek železa. Na tuto skutečnost upozornil již ve 40. letech 20. století švédský neurolog Karl Axel Ekblom. RLS se častěji vyskytuje u žen v těhotenství a u dárců krve, což pravděpodobně souvisí s nedostatkem železa. Plazmatické hladiny feritinu, jako hlavní zásoby železa v organizmu, jsou u pacientů s RLS nízké, a to závisle na intenzitě příznaků onemocnění.

Diagnóza

V podstatě neexistuje žádný laboratorní test, kterým by bylo možné diagnostikovat RLS. Jedinou diagnostickou metodou je dobře provedená podrobná anamnéza, která je zaměřena na výše uvedená diagnostická kritéria. Musí být splněna ve všech čtyřech základních bodech. Lze provést i polysomnografické vyšetření ve spánkové laboratoři.

Rozlišujeme dva základní typy syndromu neklidných nohou (RLS).

Primární RLS (idiopatické, 65 %)

Jedná se poruchu v CNS. Je předpokládána autosomálně dominantní dědičnost, pravděpodobně porucha krátkého raménka chromozomu 12. Je potvrzen familiární výskyt. Podle věku vzniku se někdy idiopatický RLS rozlišuje na RLS s časným vznikem (do 30 let) a s pozdním vznikem (nad 30 let). V případě pozdního začátku potíží je typické rychlé zhoršování příznaků.

Sekundární RLS

Přesné vymezení pojmu sekundární RLS je problematické, neboť patofyziologie idiopatického i sekundárního RLS není dosud jasná. V literatuře je asi 20 chorobných stavů dáváno do spojení se zvýšením výskytem RLS. Za jednoznačně prokázané příčiny sekundárního RLS jsou považovány: terminální stadium ledvinné nedostatečnosti, nedostatek železa a těhotenství.

Tabulka 1. Projevy RLS

A. Základní kritéria, která musí být při diagnóze RLS přítomna

- | | |
|----|---|
| 1. | Nutkání pohybovat dolními končetinami, většinou spojené nebo vyvolané nepříjemnými pocity v dolních končetinách |
| 2. | Nutkání pohybovat dolními končetinami nebo nepříjemné pocity začínají nebo se zhoršují během období odpočinku nebo inaktivity |
| 3. | Nutkání pohybovat dolními končetinami nebo nepříjemné pocity jsou částečně nebo úplně odstraněny pohybem, chozením |
| 4. | Nutkání pohybovat dolními končetinami nebo nepříjemné pocity jsou horší večer nebo v noci než během dne, nebo se vyskytují pouze večer a v noci |

B. Projevy podporující diagnózu RLS, které nejsou pro její stanovení nezbytné, ale jejich přítomnost napomáhá určení diagnózy

- | | |
|----|--|
| 1. | Periodické pohyby končetinami (PLMS) během bdění nebo spánku |
| 2. | Pozitivní rodinná anamnéza z hlediska RLS |
| 3. | Zmírnění příznaků po dopaminergní léčbě |

C. Asociované klinické příznaky RLS mohou dodat další informaci o chorobě nemocného

- | | |
|----|---|
| 1. | Průběh nemoci |
| 2. | Porucha spánku |
| 3. | Fyzikální vyšetření a lékařské zhodnocení |



Léčba syndromu neklidných nohou

Kauzální léčba RLS neexistuje, přesto jsou určité skupiny léčiv, které mají příznivý vliv na průběh onemocnění. Kauzálně lze léčit jen sekundární formy RLS. Léčivé přípravky používané k léčbě RLS mají podobné schéma dávkování. Pokud potíže nejsou příliš časté, podává se lék ad hoc až při jejich vzniku. Pokud se potíže vyskytují často nebo každodenně, podávají se léky pravidelně v době před obvyklým začátkem potíží, to znamená ve většině případů večer nebo v noci.

Nefarmakologická léčba RLS zahrnuje úpravu životosprávy, má pouze podpůrný vliv na průběh onemocnění. Pacienti se musí vyvarovat nadměrného užívání alkoholu, kávy a kouření. Substituce kyseliny listové, hořčíku a železa může potíže zmírnit. Příznivý vliv při léčbě RLS má i cvičební program, jogging, jízda na kole, plavání.

Farmakologická léčba zahrnuje tyto skupiny léčiv:

- dopaminergní léčiva
- opioidy
- benzodiazepiny
- ostatní léčiva (např. antiepileptika, železo, baclofen).

Dopaminergní léčiva

V léčbě RLS představují dopaminergní léčiva nejčastěji používanou skupinu u RLS. Dopamin neprochází hematoencefalickou bariérou (HEM) proto se, podobně jako u Parkinsonovy nemoci používají prekurzor dopaminu L-DOPA a agonisté dopaminu, kteří přes HEM bariéru procházejí. Dávkování těchto léčiv je však u syndromu neklidných nohou odlišné než je dávkování u Parkinsonovy nemoci, kde je cílem dosáhnout stabilní hladiny léčiva.

L-DOPA (levodopa) – je přímým prekurzorem dopaminu. Je vychytávána katecholaminergními neurony a je dekarboxylována na dopamin. Z celkové dávky podané levodopy se ovšem do CNS dostane asi 1 %, zbytek je dekarboxylován na dopamin již na periférii. To má za důsledek nepříjemné celkové nežádoucí účinky dopaminu. Z tohoto důvodu se levodopa kombinuje s inhibitory dopa – dekarboxyláz (karbidopa, benserazid), které nepřestupují HEM bariéru a potlačují přeměnu levodopy na dopamin na. Léčba RLS se začíná jednotlivou dávkou 50–100 mg. Pokud je dávka nedostatečná, titrujeme zvyšováním dávky na dvojnásobek postupně až na 250 mg asi

v týdenních intervalech. Jestliže jednorázová dávka 250 mg nepřinese dostatečnou úlevu od příznaků RLS, je třeba vyzkoušet jinou léčbu. Pokud je vytitovaná dávka účinná, ale její účinek nepokrývá celou dobu trvání příznaků RLS, je třeba podat retardovanou lékovou formu, případně kombinovat retardovanou a ne-retardovanou formu L-DOPA.

Na počátku terapie se může objevit kolísání krevního tlaku, srdeční arytmie, nausea, vomitus, tlak v oblasti žaludku. Tyto nežádoucí účinky vznikají na podkladě stimulace dopaminových receptorů na periférii a dále v tzv. area postrema, kde se nachází centrum pro zvracení. U citlivých osob se pro nežádoucí účinky podává domperidon (Motilium tbl.).

Levodopa je pacienty většinou dobře snášena, dlouhodobá léčba však může vést ke vzniku rebound fenoménu a k augmentaci.

Augmentace byla poprvé popsána v roce 1996, znamená zvýšení intenzity a trvání symptomů dopaminergními léky. Augmentace se při léčbě levodopou vyskytuje v 50–80 % případů. Pro augmentaci je charakteristické zhoršení příznaků RLS po krátkodobém zlepšení (symptomy přicházejí již brzy odpoledne nebo jsou po celý den), zkrácení doby nástupu příznaků RLS od ukončení pohybu (tzn., že příznaky se objeví dříve nebo hned po ulehnutí nebo usnutí) a rozšíření příznaků i na další části těla, především na horní končetiny a trup.

Dispenzační minimum: Tablety se užívají během jídla nebo po jídle. Lékové formy s postupným uvolňováním se užívají minimálně 90 minut po jídle. Během terapie by se neměl podávat pyridoxin (vitamin B₆), neboť blokuje účinek levodopy. Také potrava bohatá na bílkoviny může snížit resorpci levodopy (profilyléčiv).

Agonisté dopaminu

V současné době se při léčbě RLS dává přednost agonistům dopaminu před ostatními léčivy. Jednak je to z důvodu většího množství klinických studií, jednak z důvodů méně významné augmentace než při léčbě levodopou. Nejpriznivější profil z hlediska augmentace vykazuje kabergolin (Dostinex), v ČR však nejsou s kabergolinem v této indikaci zkušenosti. Agonisté dopaminu by se neměly používat v těhotenství a při kojení, stejně tak ženy ve fertilním věku by se měly chránit antikoncepcí. V léčbě RLS se nejčastěji používá pergolid, pramipexol a ropinirol.

Benzodiazepiny

Benzodiazepiny se v léčbě RLS používají zejména pro svůj anxiolytický účinek. Pomáhají odstranit pacientovy potíže s usínáním a kontinuitou spánku. Používají se hlavně na začátku léčby k odstranění nespavosti. Pro jejich nežádoucí účinky se však příliš při léčbě RLS i ostatních poruch spánku nedoporučují. Při léčbě syndromu neklidných nohou se nejlépe osvědčil **klonazepam** v dávce 0,5–2 mg/den. Klonazepam má především antikonvulzivní účinky, méně pak sedativní a anxiolytický.

Opioidy

Opiáty jsou považovány za léky druhé volby po dopaminergní léčbě, anebo se používají při augmentaci při dopaminergní léčbě. Opioidy jsou velmi účinné zejména u RLS, které je doprovázeno bolestivými pocity v dolních končetinách. Z opioidů jsou zkušenosti s tramadolem a oxykodonem. Hlavním rizikem při léčbě opioidy je možnost vzniku závislosti a jejich nežádoucí účinky.

Antikonvulziva

Gabapentin je analogem gamaaminomáselné kyseliny, který dobře prostupuje přes HEM bariéru. Přesný mechanismus účinku gabapentinu dosud není znám.

Gabapentin je pacienty s RLS velice dobře tolerován. Jeho účinek potvrzuje i klinické studie prováděné u pacientů s RLS.

Železo

Nedostatek železa v mozku je pravděpodobně klíčovým momentem patofyziologie RLS. Železo se podává nejen u pacientů s RLS, u nichž je snížená sérová koncentrace železa, ale doporučuje se doplňovat i při normální hladině železa a při normálním krevním obrazu, jestliže je hladina plazmatického feritinu nižší než 45–50 µg/l.

Doporučená dávka železa pro pacienta s RLS je obvykle 200 mg 3krát denně, přičemž plný efekt se obvykle projeví za 3–6 měsíců po nasazení léčby. Podává se většinou perorálně. Intravenózní aplikace v terapii RLS není zatím běžná a uplatňuje se jen u nemocných, kterým jiná léčba nepřinesla dostatečnou úlevu.

Mgr. Kateřina Ošlejšková-Vašutová
Lékárna Slunce, Potoky 5145, 760 01 Zlín
e-mail: katkaoslejskova@seznam.cz

Literatura

1. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisir J. 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 Med* 2003, 4: 101–119.
2. Aukerman, M, Aukerman D, Bayard M, Tudiver F, Thorp L, Bailey B.: Exercise and Restless Legs Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *Journal of the American Board of Family Medicine*, 2006, 19: 487–493.
3. 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*, 59/10, 2002: 1573–1579.
4. Pelletier G, Lorrain D, Montplaisir J. Sensory and motor components of the restless legs syndrom. *Neurology* 1992, 42: 1663–1666.
5. Phillips B, Young T, Finn, L, Asher K, Hening W.A, Purvis CH. Epidemiology of Restless Legs Symptoms in Adults. *Arch Intern Med*, 2000, 160: 2137–2141.
6. Pretl M.: Syndrom neklidných končetin. *Psychiat. pro Praxi*, 2003, 2: 57–59.
7. Sun ER, Chen CA, Ho G, Earley CJ, Allen RP. Iron and the restless legs syndrome. *Sleep* 1998, 21: 371–377.
8. Šonka K. Syndrom neklidných nohou. Maxdorf Jesenius. Praha 2006. S. 75.
9. Trenkwalder C., Walters AS, Hening W. Periodic limb movements and restless legs syndrome. *Neurol Clin* 1996, 14: 629–650.