

# Dlouhodobá léčba RLS a PLMS s příznivým ovlivněním komorbidit

**MUDr. Richard Plný**

Neurologická ambulance a spánková poradna Inspamed, Pardubice

S obtížemi spojenými se syndromem neklidných nohou (RLS) a syndromem periodických pohybů končetinami ve spánku (PLMS) se můžeme setkat ve všeobecné a neurologické praxi poměrně často. Prevalence RLS v populaci činí přibližně 10 %. Projevy one-mocnění mohou být přehlíženy paradoxně pro jejich různorodost (pálení, mravenčení, šubání, bolesti v dolních končetinách aj.) a různou intenzitu. Typický neklid v dolních končetinách mívají se pohybem uvádí jen část nemocných. Zásadní je, že RLS se projevuje především večer a před spánkem a obtíže jsou mírněny pohybem. Svědectví spolupřícho o pohybech končetinami ve spánku může rovněž pomoci ke stanovení správné diagnózy.

**Klíčová slova:** syndrom neklidných nohou, syndrom periodických pohybů končetinami ve spánku, index periodických pohybů končetinami, fenomén augmentace, generalizovaná úzkostná porucha.

## Long-term treatment of RLS and PLMS with a positive influence on comorbidities

Signs of restless legs syndrome (RLS) and periodic limb movement syndrome (PLMS) represent frequent complaints in general and neurological practice. The prevalence in a broad population is about 10 %. These signs can be overlooked paradoxically for their miscellaneous nature (burning, tingling, twitching, pain in legs etc.) and a different intensity. The typical restlessness in the lower limbs alleviated by a motion is mentioned by a part of the patients. Essential is an occurrence of troubles in the evening mainly before sleep and an improve by the movement. A bed partner testimony of the limbs movement during a sleep can also be helpful in determining the right diagnosis.

**Key words:** restless legs syndrome (RLS), periodic limb movement syndrome (PLMS), periodic limb movement index, augmentation phenomena, generalised anxiety disorder (GAD).

## Úvod

RLS a PLMS jsou v mezinárodní klasifikaci poruch spánku verze 3 z roku 2014 řazeny do skupiny abnormních pohybů vázaných na spánek. Možnosti léčby jsou dostatečně známy: uplatňují se dopaminerní agonisté (v orální nebo transdermální formě), levodopa, antikonvulziva (zejména tzv. alfa 2 delta ligandy: pregabalin, gabapentin), opioidy (především kombinace oxycodonu s naloxonem), benzodiazepiny a substituce železa.

Významnou překážkou v průběhu léčby dopaminerními agonisty a levodopou je fenomén augmentace, který je charakterizován

zhoršováním příznaků při navyšování léčby, posunem cirkadiálního výskytu obtíží alespoň o dvě hodiny dříve než před nasazením léčby a rozšiřováním oblasti neklidu a parestézií na těle. Při výskytu tohoto fenoménu je nutná změna léčby (u lehčích projevů mírné zvýšení dávky případně rozdělení léčby na dávku večerní a na noc, u těžších projevů vysazení stávajícího agens a jeho nahrazení léčivem ze stejné nebo jiné farmakologické skupiny) (Garcia-Borreguero et Silber, 2016).

Uvedené kazuistiky prezentují pacienty s výraznými obtížemi s akcentem na dlouhodobý léčebný management onemocnění. Zmiňujeme

rovněž výhodnost léčebných kombinací v eliminaci fenoménu augmentace dopaminerní léčby a příznivém ovlivnění významných komorbidit.

## Kazuistika 1

### Výhody dlouhodobé kombinované léčby RLS a PLMS

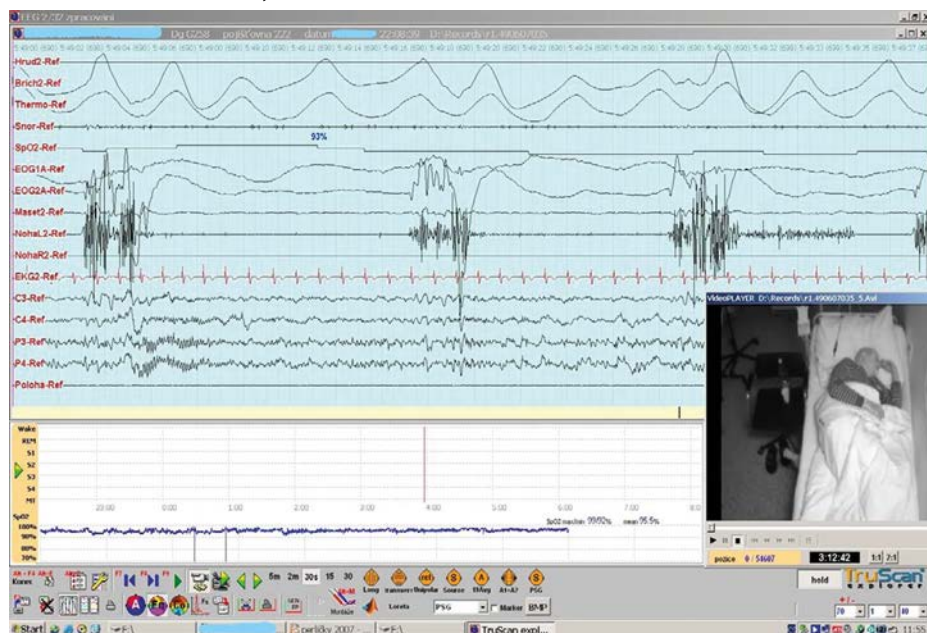
Muž, 47 let, byl přijat do dispenzarizace neurologické ambulance v roce 1996, ve kterém byl operován pro radikální bolesti S1 vpravo. Etiologie obtíží byla nejprve podle vyšetření CT a perimyelografii (PMG) považována za disko-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Richard Plný, richard.plny@inspamed.cz  
Neurologická ambulance a spánková poradna Inspamed Pardubice  
Masarykovo nám. 2 667, 530 02 Pardubice

Cit. zkr: Neurol. praxi 2017; 18(4): 274–278  
Článek přijat redakcí: 6. 6. 2017  
Článek přijat k publikaci: 7. 8. 2017

**Obr. 1.** *Obraz PLMS na polysomnografii: zobrazeny necelé čtyři pohyby dolních končetin v trvání 2,5–3 vteřin, objevují se v intervalech 9–14 vteřin. Za prvním PLM je v EEG patrna probouzecká reakce (obraz bdělé aktivity v trvání 3 vteřin). Od shora dolů: hrudní a břišní dechové pohyby, proud vzduchu před nosem a ústy (flow), záznam dechových zvuků, saturace  $O_2$ , elektrookulografie (EOG), EMG svalů brady, EMG svalů bérce, EKG, EEG (4 křivky)*



genní. Peroperačně byl však nalezen tumor kořene S1 vpravo, který byl následně histologicky verifikován jako neurinom. Byla provedena partiální laminektomie obratle L5 a laminektomie obratle S1. V objektivním nálezu byla zjištěna lehká motorická a senzitivní radikulopatie L5, S1 vpravo. V osobní anamnéze měl pacient pouze hypertenzní nemoc.

V roce 2005 byla diagnostikována lehká forma chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) a tentýž rok si pacient začal stěžovat na pocity cukání v dolních končetinách (DKK), zejména večer.

Uvedl, že podobné obtíže mívá i jeho otec. Ošetřující neuroložka tehdy pro suspekci na syndrom neklidných nohou nasadila pregabalin v dávce 75 mg 2x denně. Na kontrole po třech měsících byly obtíže pouze v částečné regresi, dávka byla zvýšena na 150 mg 2x denně. Došlo k dalšímu zlepšení, ale pacient se cítil přes den mírně ospalý, proto si sám upravil dávkování na schéma 75–0–150 mg/d. Efekt pregabalinu hodnotil celkově jako příznivý, ale ne zcela dostatečný.

Na dalších kontrolách v průběhu dvou let si opět stěžoval na měnlivé obtíže charakteru neklidu v DKK, především v klidové poloze večer po 19. hodině a před spaním. Medikace byla upravena na 1 tbl. levodopa 100 mg + carbidopa 25 mg cca 1 hod. před spaním, pregabalin byl snížen na 75 mg večer v 18 h. Pacient však preparát levodopy s carbidopou vysadil pro dys-

peptické obtíže horního typu. Bylo přistoupeno k podávání retardované formy levodopy v dávce 250 mg večer, po čtyřech měsících léčby však byla konstatována neúčinnost.

K objektivizaci obtíží jsme realizovali polysomnografické vyšetření (PSG), které prokázalo jak pohyby DKK před usnutím („tření nohou o sebe“), tak přítomnost typických periodických pohybů končetinami ve spánku charakteru „trojflexe“ v kotníku, kolenou a kyčlích, s četnými probouzeckými reakcemi a probuzeními (obrázek 1). Index periodických pohybů končetinami – PLMI činil 29,7.

Pohyby DKK ve spánku byly doprovázeny synchronními rychlými klonickými záškuby trupu a horních končetin (extenčními). Vzhledem k semiologii bylo uvažováno rovněž o generalizovaných myoklonických epileptických projevech s vazbou na spánek, epileptiformní elementy však během PSG ani na běžném EEG vyšetření nalezeny nebyly. Bylo usouzeno, že se jedná o přenesené motorické fenomény z pohybu DKK na další části těla.

V dalším průběhu byl pacient v roce 2006 vyšetřován pro váhový úbytek, diagnostikován byl difúzní velkobuněčný lymfom žaludku. Po léčbě chemoterapií bylo dosaženo plné remise. Z důvodu nižší hodnoty serového železa a ferritinu (36  $\mu\text{g/l}$ ) byla zahájena substituce železa 200 mg denně po osm měsících s dosažením

normálních laboratorních hodnot. Vliv substituce Fe byl příznivý, plného ústupu obtíží však opět dosaženo nebylo. Pro postupný rozvoj depresivního ladění a anxiety nasadil ambulantní neurolog escitalopram 10 mg/d, který pacient po týdnu vysadil pro výrazné zhoršení symptomů RLS a další zhoršení motorické aktivity DKK ve spánku, které pozorovala manželka.

Na ambulantních kontrolách byla postupně navýšena dávka pregabalinu na 75–0–150 mg/d, kterou již medikoval v minulosti s dobrým, ale jen částečným efektem. Proto bylo v dalším kroku přistoupeno k přidání dopaminergního agonisty rotigotinu ve formě transdermálních náplastí: pacient preferoval tuto léčbu před perorálním podáním pro opakované polékové dyspepsie v anamnéze a z obav z exacerbace lymfomu žaludku. Léčba byla aplikována 1x denně v 17 h s dalším dobrým symptomatickým efektem. Dávka byla postupně eskalována z úvodních 2 mg na 14 mg jednorázově večer po třech letech léčby. Důvodem postupného navýšování dávky rotigotinu byly velmi pravděpodobně projevy mírné formy fenoménu augmentace. Souběžná léčba pregabalinem v nezměněném schématu byla ponechána. Pacient se v období kompenzace opakovaně snažil dávku pregabalinu snižovat, vždy však došlo k exacerbacím obtíží a vrátil se k původnímu dávkování.

Po necelých čtyřech letech léčby se však projevy RLS a PLMS začaly zhoršovat a objevovaly se již během odpoledne. Pro suspekci na další progresi fenoménu augmentace byl rotigotin postupně během dvou měsíců vysazen a dostavilo se částečné klinické zlepšení.

Za této situace byla do léčby přidána kombinace oxycodon/naloxon 10/5 mg 1 tbl. večer s příznivým efektem. Kontrolní PSG vyšetření (2014) objektivizovalo kompenzaci onemocnění (PLMI 4,6). Kontrolní markery metabolismu Fe byly rovněž v normě.

V osobní anamnéze pacienta průběžně došlo ke změnám, neboť byla nově diagnostikována paroxysmální fibrilace síní a byl nasazen warfarin a amiodaron. EMG kondukční studie dolních končetin v 2012 prokázala lehkou senzitivní polyneuropatii, jejíž etiologie byla přičtena chemoterapii v minulosti a medikaci amiodaronu.

Pacient v současnosti pokračuje v léčbě kombinací pregabalin 75–0–150 mg a oxycodon/naloxon 10/5 mg 1 tbl. večer. Tato léčba

udržuje kompenzaci onemocnění přibližně v posledních třech letech.

## Kazuistika 2

### Seniorka s anamnézou generalizované úzkostné poruchy a projevy RLS a PLMS při renální insuficienci

Velmi dobře biologicky komponovaná 84 letá žena, bývalá telefonistka, vyhledala neurologickou ambulanci pro bolesti v dolních končetinách. V dokumentaci od praktického lékaře byla dokumentována chronická renální insuficience II. stupně při vaskulární nefroskleróze, hypertenzní nemoc, postmenopauzální osteoporóza, vředová choroba gastroduodenální a odeznělá idiopatická periferní paréza faciálního nervu vlevo. Řadu let rovněž navštěvovala psychiatra pro generalizovanou úzkostnou poruchu (GAD).

V ordinaci si stěžovala na několik měsíců progredující bolesti v obou dolních končetinách propagující se od bederní páteře po přední a zevní ploše stehů až do lýtkové oblasti. Bolesti se manifestovaly především při pohybu, po ujití cca 400 m se musela zastavovat a předklonit se na 1–2 minuty než algie ustoupily. Maximální hodnotu ve vizuální analogové škále bolesti (VAS) uváděla 8/10. Sfincterové obtíže neměla. Bylo provedeno zobrazení bederní páteře magnetickou rezonancí s nálezem kombinované primární a sekundární kanálikulární stenózy s foraminostenózami, bez zřetelné hernie meziobratlové ploténky. Neurochirurg doporučil konzervativní postup. Doplněné cévní vyšetření neodhalilo signifikantní ischemickou chorobu dolních končetin.

Nemocná si rovněž stěžovala na nespavost a menší svěžest a výkonnost během dne. Psychiatrem byly tyto symptomy hodnoceny jako součást GAD a byla indikována léčba trazodonem nocte postupně v dávce 100 mg. Ani po půl roce se zřetelný efekt na kvalitu spánku nedostavil. Na cílený dotaz pacientka uváděla pocity pálení až bolestí distálně na dolních končetinách, které mírně pohyb – tření nohou o sebe nebo krátká chůze. Domnívala se, že jde o projevy „celkové nervozity“. Manžel navíc pozoroval pohyby dolních končetin i během spánku, nemocná si jich, na rozdíl od něj, nebyla vědoma.

Bylo poято podezření na RLS/PLMS a provedeno biochemické vyšetření séra s nálezem

normální hladiny ferritinu 69 umol/l a vyššími hodnotami urey (13.3 mmol/l) a kreatininu (167 umol/l). K ozřejmění možného neuropatického postižení byla provedena EMG kondukční studie dolních končetin se zjištěním lehké distální senzitivní polyneuropatie axonálního typu. Obtíže pacientky byly uzavřeny jako RLS a PLMS v kombinaci s radikulární iritací L4 a L5 bilaterálně.

V léčbě bylo potřeba pozitivně ovlivnit radikulární bolesti i nepříjemné senzací v dolních končetinách. Z toho důvodu byla volena kombinace oxycodon/naloxon 10/5 mg v jedné dávce večer, pro dobrou toleranci byla dávka následně zvýšena na 2x denně. Připomínáme, že v léčbě bolesti vzhledem k osobní anamnéze naší nemocné bylo rizikové podávání nesteroidních antiflogistik (NSA) pro riziko exacerbace vředové choroby gastroduodenální a běžná analgetika, např. metamizol, byla bez většího efektu. Pro věk nad 65 let bylo rovněž rizikové podávání dopaminergních agonistů nebo levodopy pro možnost psychotických komplikací a amence, byť při dávkách používaných v léčbě RLS/PLMS, které jsou nižší než v léčbě Parkinsonovy nemoci, je toto riziko malé.

Na kontrole po čtyřech měsících pacientka referovala zmírnění bolestí (VAS 4/10) i neklidu v dolních končetinách. Nebylo však dosaženo plné remise, ráno se nemocná cítila stále nedostatečně vyspalá a pohyby nohou ze spaní podle manžela nadále v menší míře přetrvávaly. V dalším postupu léčby nebylo vzhledem k přítomnosti chronické renální insuficience zvýšení dávky stávající léčby považováno za vhodné. Byla preferována kombinace s nasazením malé dávky pregabalínu, který byl upřednostněn před gabapentinem vzhledem ke komorbidní GAD (SPC, Lyrica, 2017). Pacientka obdržela 50 mg pregabalínu v jedné dávce večer (užívala kolem 18. hod společně s 1 tbl. oxycodon/naloxon 10/5 mg). Tato léčba se při následujících dvou kontrolách v rozmezí tří měsíců ukázala jako účinná, došlo k praktickému vymizení nežádoucích motorických projevů DKK před i během spánku, pacientka subjektivně ráno vyspalá, bez denní hypersomie. Uváděla i příznivý efekt na anxiety, cítila se klidnější, vyrovnanější.

## Diskuze

Kazuistika 1 dokumentuje více než desetiletý management léčby těžkého RLS a PLMS v situaci GIT intolerance levodopy a následně přítomné-

ho fenoménu augmentace dopaminergní léčby rotigotinem. Zdůrazňuje dlouhodobý pozitivní efekt blokátoru neuronálního influxu kalcia pregabalínu, který je v monoterapii účinný spíše u lehčích forem onemocnění. V současných doporučených postupech léčby RLS/PLMS je doporučována denní dávka pregabalínu 150–450 mg (Tarsy et al., 2017). V našem případě se osvědčil v denní dávce 75–225 mg jako nosná léčba již od počátku stanovení diagnózy. Vyskytl se pouze mírný denní útlum při dávce 300 mg denně, který byl eliminován snížením dávky a lék byl nadále dobře tolerován. Pregabalin průběžně stabilizoval onemocnění i v období augmentace dopaminergní léčby a rovněž příznivě ovlivnil komorbidní anxiety. Byl dobře tolerován jak v kombinaci s transdermálním rotigotinem, tak následně i s perorální léčbou oxycodonom s naloxonem, jejíž přidání působilo synergicky v další kompenzaci onemocnění.

Kazuistika 2 poukazuje na výhodnou léčebnou kombinaci oxycodon/naloxon 10/5 mg 2x denně a pregabalínu 50 mg jednorázově večer z pohledu příznivého ovlivnění několika komorbidit (RLS, PLMS, lumbární radikulární bolesti a GAD) v situaci chronické renální insuficience. Doporučené denní dávky pregabalínu v léčbě GAD nejsou jednoznačně stanoveny, provedené klinické studie dokumentují efekt při denní dávce v rozmezí 150–600 mg, přičemž nižší dávky ovlivňují spíše somatické projevy úzkosti (pocity pálení a stažení v končetinách a další nespecifické stězky), s vyšší dávkou se dostavuje pozitivní efekt i na vlastní vnímání úzkosti (Balwin et al., 2013). Obdobné denní dávky pregabalínu jsou doporučovány i v léčbě neuropatické bolesti (SPC, Lyrica, 2017). Je zde tedy prostor pro souběžnou léčbu RLS/PLMS i uvedených komorbidit, neboť doporučené dávky pregabalínu v léčbě RLS/PLMS se s výše uvedenými překrývají. V našem případě se kombinace nízké dávky pregabalínu a oxycodonu/naloxonu ukázala být účinná a dobře tolerovaná – příznivé ovlivnění anxiety se dostavilo již při 50 mg pregabalínu jednorázově denně. V běžné neurologické praxi jsme neprováděli podrobnější vyšetření stavu anxiety, vycházeli jsme z celkového subjektivního hodnocení pacienta, které bylo příznivé.

## Závěr

V léčbě RLS a PLMS se uplatňují léčiva s různým mechanismem účinku. Jejich vhodné kombinace mohou pomoci zvládnout i komorbidní

úzkostné projevy (pregabalin) a chronickou především neuropatickou bolest (pregabalin, gabapentin, kombinace oxycodonu s naloxonem).

Od užití benzodiazepinů (clonazepam aj.) se postupně upouští pro možnost vzniku závislosti

a nepříznivý vliv především na kognitivní funkce v seniu. Je nutné pamatovat i na léky, které projevy onemocnění akcentují: např. široce používaná antidepresiva typu SSRI nebo mirtazapin projevy neklidu v končetinách způsobují nebo

zhoršují. V takovém případě je možno alternativně použít trazodon, tianeptin, moclobemid nebo bupropion, které tyto vedlejší účinky nemají (Narowska et al., 2015), což potvrzuje i běžná klinická praxe.

## LITERATURA

1. Baldwin D, Ajel K, Masdrakis VG, Nowak M, Rafiq R. Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder: an update. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2013; 9: 883–892.
2. Berry RB, Wagner MH. *Sleep medicine pearls* (third edition). Elsevier 2015: 442–449.
3. Earley CJ, Silber MH. Restless legs syndrome: Understanding its consequences and the need for better treatment. *Sleep Medicine* 2010; 11(9): 807–815.
4. Garcia-Borreguero D, Silber MH and collaborators. Guidelines for the first-line treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease, prevention and treatment of dopaminergic augmentation: a combined task force of the IRLSSG, EU-RLSSG, and the RLS-foundation. *Sleep Medicine*, 2016; 21: 01–11.
5. Garcia-Borreguero D, Williams A. Dopaminergic augmentation of restless legs syndrome. *Sleep Medicine Reviews* 2010; 14(5): 339–346.
6. Kemlink D, Vávrová J. Syndrom neklidných nohou. *Česká a slovenská neurologie* 2011; 74/102(2): 141–149.
7. Koester K. Pregabalin for use in restless legs syndrome. *Kansas university department of pharmacy practice journal*, online version, 2017: 1(9).
8. Narowska D, Bozek M, Krysiak K, Antczak J, Holka-Pokorska J, Jernajczyk W, Wichniak A. Frequent difficulties in the treatment of restless legs syndrome – case report and literature review. *Psychiatria Polska* 2015; 49(5): 921–930.
9. Ohayon MM, O'Hara R, Vitiello MV. Epidemiology of restless legs syndrome: a synthesis of the literature. *Sleep Medicine Reviews* 2012; 16: 283–295.
10. Příhodová I, Dostálová S. Spánková medicína v kazuistikách. *Mladá fronta* 2016; 150: 152.
11. Silber MH. Sleep-related movement disorders. *Continuum, American Academy of Neurology* 2013; 19(1): 170–184.
12. SPC. Souhrn údajů o přípravku: Lyrica (pregabalin), Pfizer, 11. 5. 2017.
13. SPC. Souhrn údajů o přípravku: Targin (oxycodon/naloxon), Mundipharma Gesellschaft, 20. 9. 2016.
14. Šonka K. Syndrom neklidných nohou. *Jessenius Maxdorf* 2006: 11.
15. Tarsy D, Silber MH. Treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease and periodic limb movement disorder in adults. UpToDate, the online resource for medical evidence-based knowledge, 2017. Dostupný z <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-restless-legs-syndrome-willis-ekbom-disease-and-periodic-limb-movement-disorder-in-adults>.