

SYNDRÓM NEPOKOJNÝCH NÔH A INSOMNIA

MUDr. Pavol Kučera, PhD.

I. neurologická klinika FNsP Bratislava, pracovisko Staré Mesto

Syndróm nepokojných nôh (SNN) je známe, ale relatívne zriedkavo diagnostikované neurologické ochorenie. Je charakterizované dyskomfortnými senzitivnými vnemami so začiatkom alebo zvýraznením v období telesného a duševného pokoja a motorickými prejavmi smerujúcimi k zmierneniu alebo odstráneniu tohto dyskomfortu, a to dovtedy, kým pohyb trvá. Príznaky majú cirkadiánnu distribúciu s maximom vo večerných a nočných hodinách a môžu tak interferovať s fázou spánku. Článok sa okrem prehľadu súčasných poznatkov o SNN, jeho diagnostických kritérií, všeobecných zásad diagnostiky a aktuálnych odporúčení na liečbu ochorenia, venuje i vzťahu SNN a insomnie, ktorá až v 90 % sprevádza toto ochorenie. Tá môže v anamnéze prekryvať esenciálne príznaky ochorenia, a tak viesť k nesprávnej diagnóze typu insomnie a jej nesprávnej liečbe.

Kľúčové slová: syndróm nepokojných nôh, insomnie.

Neurol. pro praxi, 2007; 2: 103–106

Zoznam skratiek

SNN – syndróm nepokojných nôh

QST – quantitative sensory testing

Úvod

Syndróm nepokojných nôh (SNN) sa považuje za senzitivno-motorickú poruchu centrálneho nervového systému, ktorá sa manifestuje nutkaním na pohyb končatinami, obvykle sprevádzaným alebo vyvolaným dyskomfortnými a nepríjemnými vnemami v končatinách. Nutkanie na pohyb alebo nepríjemné vnemy sa zmierňujú alebo ustupujú pri druhoch pohybu ako kráčanie alebo naťahovanie končatín, a to dovtedy, kým pohyb trvá. Nutkanie na pohyb alebo nepríjemné vnemy sú horšie večer či v noci než počas dňa, alebo sa objavujú iba večer alebo v noci. Výskyt príznakov tak môže výrazne interferovať s fázou zaspávania a spánku. Vzťah insomnie a SNN je dlhodobo známy, nie však všeobecne známy a zohľadňovaný v praktickej klinickej diagnostike širokého etiologického spektra sekundárnych insomnií. Oživenie odborného záujmu o SNN v posledných rokoch viedlo nielen k novým poznatkom o etiológii a patogenéze tohto ochorenia, ale i k formulovaniu klinických diagnostických kritérií SNN a konštatovaniu overeného farmakologického ovplyvnenia ochorenia novými účinnými a bezpečnými liekmi. Poznanie týchto skutočností má výrazný a reálny vplyv na klinickú diagnostiku a liečbu SNN, a tým súčasne i na jeden, i keď nie esenciálny, ale pre pacienta závažný príznak – insomniu.

SYNDRÓM NEPOKOJNÝCH NÔH

História

Napriek tomu, že ochorenie je známe od 17. storočia, jeho moderná história sa datuje od roku 1945, keď švédsky neurológ Karl Axel Ekbom detailne opísal príznaky ochorenia a označil ho ako „syndróm nepokojných nôh“ (7). Prelom nastal až 50 rokov po Ekbomovej práci, keď sa vytvorila medzinárodná pracovná skupina pre štúdium syndrómu

nepokojných nôh (*International Restless Legs Syndrome Study Group – IRLSSG*), ktorá postulovala a publikovala jednotné diagnostické kritériá pre toto ochorenie s ich poslednou modifikáciou v roku 2003 (1). Od stanovenia kritérií sa datuje excesívny rozvoj poznatkov o epidemiológii, etiológii, patogenéze a liečbe tohto častého, ale i dosiaľ nie dostatočne diagnostikovaného a správne liečeného ochorenia.

Epidemiológia

Podľa dosiaľ zverejnených epidemiologických štúdií je syndróm nepokojných nôh (SNN) ochorením prevažne staršej populácie s prevahou u žien. Údaje o prevalencii ochorenia v populácii sa pohybujú od 2,5–10 % v závislosti od použitej metódy zisťovania (najčastejšie dotazníková metóda) (8).

Epidemiologické štúdie z posledných rokov zohľadňujú i škály závažnosti príznakov, ako i frekvenciu výskytu ťažkostí. Zistilo sa, že u viac ako 7 % populácie sa objaví niektorý z príznakov SNN, u viac ako 5 % minimálne 1 × do týždňa a u skoro 3 % minimálne 2 × do týždňa, pričom príznaky sú mierneho až ťažkého stupňa (2).

SNN má i známky hereditárneho ochorenia. Súčasné údaje prezentujú v 40 až 90 % rodinný výskyt ochorenia v populácii najbližších príbuzných (22).

SNN pravdepodobne nie je len ochorením dospelých populácií. Niektoré štúdie udávajú výskyt počiatkových príznakov SNN až u 5,9 % populácie s priemerným vekom 9,7 roka (14).

Etiológia a patogenéza

Etiológia a patogenéza dosiaľ nie je plne objasnená. Predpokladá sa, že na patogenéze SNN sa podieľajú centrálné nervové poruchy dopaminergného systému, poruchy metabolizmu železa a opioidej neurotransmisie. Prevažujú idiopatické formy SNN, u ktorých sa nezistí evidentná príčina. Ochorenie má častý familiárny výskyt (12, 13). U sledovaných rodín z výskytom SNN bola zistená väzba na lokusy génov 9p, 12q, 14q a naposledy 20p13, so suponanou autozomálne dominantnou dedičnosťou, avšak konkrétny gén nebol dosiaľ izolovaný (11, 15).

Opisovaných je viacero ochorení, ktoré sú asociované s charakteristickými príznakmi SNN a môžu poukazovať aj na kauzálnu väzbu. Spomedzi tejto skupiny tzv. sekundárneho SNN je opisovaná a diskutovaná

Tabuľka 1. Pomocné laboratórne a neurofyziológické vyšetrenia na rozlíšenie idiopatickej a sekundárnej formy SNN

Laboratórne vyšetrenie krvi (minimálne spektrum)

Leukocyty a erytrocyty

Elektrolyty vrátane Ca⁺⁺ a Mg⁺⁺

Urea, kreatinín, glukóza a HbA1c

Železo, saturácia železom

Vitamín B12, kyselina listová

Hormóny štítnej žľazy

Tehotenský test (u žien vo fertilnom veku)

Neurofyziológické vyšetrenia (fakultatívne v rámci diferenciálnej diagnostiky)

Motorické a senzitivné vodivostné štúdie (neuropatia hrubých vlákien)

QST (neuropatia hrubých vlákien)

Polysomnografia

QST – kvantifikované vyšetrenie senzitivných funkcií – „quantitative sensory testing“

Tabuľka 2. Prehľad účinných a dostupných liečiv na liečbu SNN

Liek	Dávkovanie / deň / večerná dávka	Indikácia
Ropinirol	1,5–4,6 mg	Primárny SNN, SNN pri urémii
Pramipexol	0,75–1,5 mg	Primárny SNN
Rotigotin (ČR)	4,5 mg (transdermálne)	Primárny SNN, i ako krátkodobá dávka
Levodopa/benserazid	100–200 mg	Primárny SNN, i ako príležitostná denná a nočná dávka
Cabergolin (ČR)	0,5–2 mg 1 × deň	Primárny SNN
Pergolid (ČR)	0,4–0,55 mg	Primárny SNN
Gabapentin	1 800 mg (1/3 celkovej dávky o 12.00 hod, 2/3 dávky večer)	Primárny SNN, SNN pri urémii, event. „neuropatický“ SNN

(ČR) – liek zatiaľ dostupný iba v Českej republike

asociácia s neuropatiou, s poškodením miechy, urémiou, poruchou metabolizmu železa a hypotyreózou. Častejšie je udávaný výskyt príznakov SNN v tehotenstve, opisovaná je i asociácia s Parkinsonovou chorobou a inými ochoreniami extrapyramídového systému, s niektorými hereditárnymi ataxiami a reumatologickými ochoreniami. Diskutovanou je otázka vyvolania príznakov SNN niektorými liekmi ako sú antagonisti dopaminu, antidepresíva a antihistaminika (17).

Zásady diagnostiky

Primárnym cieľom je odlišenie **idiopatickej formy** SNN od tzv. **sekundárnej formy**, ktorá je asociovaná, resp. i podmienená iným ochorením. Na to je treba okrem klinického vyšetrenia (anamnéza a fyzikálne vyšetrenie) použiť i laboratórne a neurofyziológické metódy (tabuľka 1).

Najčastejšie formy sekundárneho SNN:

- deficit železa, aj bez príznakov anémie,
- neuropatia, tzv. „neuropatický SNN“ – najčastejšie diabetická neuropatia (tenkých i hrubých vlákien), patologický elektromyografický nálež, častejšia akcentácia príznakov distálne, častejšie prítomná bolesť, rýchlejší vývoj príznakov (cca do 1 roka), zlá odpoveď na dopaminergné lieky,
- radikulopatia,
- renálna insuficiencia v štádiu dialýzy – častá je sprievodná insomnia a úzkostné stavy,
- tehotenstvo – najčastejšie v 3. trimestri, po pôrode príznaky zväčša vymiznú.

Klinické príznaky

a diagnostické kritériá

SNN sa diagnostikuje na základe prítomnosti subjektívnych príznakov, ich časovej distribúcie a možnosti ich zmiernenia alebo odstránenia. Príznaky sú súčasťou **rozhodujúcich** diagnostických kritérií SNN.

Rozhodujúce (esenciálne) kritériá

1. Nutkanie na pohyb dolnými končatinami obvykle sprevádzané alebo vyvolané dyskomfortnými

a nepríjemnými vnemami v končatinách (niekedy je nutkanie na pohyb prítomné bez dyskomfortných vnemov a niekedy sa súčasne objavuje aj na horných končatinách alebo iných častiach tela).

Často sú vnemy pacientom ťažko opisateľné, ich prítomnosť je lokalizovaná prevažne v hĺbke končatín, v cievach a svaloch.

2. Nutkanie na pohyb alebo nepríjemné vnemy sa začínajú alebo zvyrazňujú v období oddychu alebo telesnej inaktivity ako je ľah alebo sed. Pod pojmom oddych sa rozumie znížená fyzická aj duševná inaktivita.
3. Nutkanie na pohyb alebo nepríjemné vnemy sa zmierňujú alebo ustupujú pri pohybe, ako je kráčanie alebo ťaženie končatín a to dovtedy, kým pohyb trvá.
4. Nutkanie na pohyb alebo nepríjemné vnemy sú horšie večer alebo v noci než počas dňa, alebo sa objavujú iba večer či v noci. (Ak sú príznaky veľmi výrazné, zhoršenie v noci nemusí byť zreteľné, ale muselo byť predtým prítomné počas ochorenia).

Pri splnení 4 rozhodujúcich kritérií je diagnóza SNN nepochybná.

Podporné a pridružené kritériá napomáhajú v prípade nejasnosti stanoviť presnú diagnózu.

Podporné kritériá

- Pozitívna rodinná anamnéza SNN. Prevalencia je u prvostupňových príbuzných pacientov so SNN 3–5krát vyššia ako u osôb bez príznakov SNN.
- Odpoveď na dopaminergnú liečbu. Minimálne iniciálny pozitívny účinok dopaminergných liekov na príznaky SNN vo veľmi nízkych dávkach v porovnaní s liečbou Parkinsonovej choroby.
- Prítomnosť periodických pohybov končatín (počas bdenia alebo spánku). Periodické pohyby končatinami (*periodic limb movements in sleep* – PLMS) sú pravidelne

sa opakujúce pohybové stereotypy, ktoré majú charakter dorzálny flexie palca, flexie v členku, v kolene a bedrovom zhybe. Pohyb podobný trojflexii sa opakuje v 15–40 sekundových intervaloch a trvá 0,5–5 sekúnd. Objavujú sa až u 85 % pacientov s príznakmi SNN.

Pridružené kritériá

- Priebeh ochorenia. Do 50 r. života pomalý nástup prvých miernych príznakov, po 50. roku života náhly nástup ťažkých príznakov.
- Poruchy spánku. Zvýraznenie alebo objavenie sa príznakov SNN večer a v noci podmieňuje predĺženie doby zaspávania a nočné prebúdzanie. Ak sú príznaky výrazné, stáva sa porucha spánku dlhodobou najnepríjemnejšou vnímaným sprievodným príznakom SNN.
- Zhodnotenie zdravotného stavu a fyzikálne vyšetrenie. Neurologický nálež u väčšiny pacientov so SNN je normálny. Pri objavení sa príznakov vo vyššom veku je častým nálehom neuropatia a radikulopatia.

Liečba

Liečba ťažkostí SNN je určená intenzitou obtiaží, frekvenciou ich výskytu a priebehom ochorenia. V prípadoch sekundárneho SNN je snahou odstrániť známu príčinu (suplementácia železa, transplantácia obličiek).

Liečbu možno rozdeliť na:

- nefarmakologickú,
 - farmakologickú.
- Nefarmakologická liečba je preferovaná u sporadického výskytu príznakov SNN miernej intenzity. Účinná môže byť abstinencia alkoholu, kofeínu a nikotínu, večerné vodné masáže so striedaním teplej a studenej vody, mechanické masáže končatín, elektrická stimulácia.

Farmakologická liečba môže byť príležitostná alebo pravidelná, prípadne sa môže kombinovať.

Príležitostné podanie zvolíme pri objavení sa príznakov v situáciách s vynúteným pokojom (návšteva divadla, let lietadlom a pod.).

Pravidelná liečba je potrebná cca u 25 % pacientov v prípadoch objavenia sa večerných príznakov SNN minimálne 3 × do týždňa.

V liečbe SNN je dokázaná účinnosť týchto skupín liekov

1. dopaminergné látky:
 - a. agonisti dopamínu
 - neergotamínové deriváty (ropinirol, pramipexol),
 - ergotamínové deriváty (pergolid, cabergolín, bromokriptín),

- b. prekursor dopamínu (L-dopa),
2. antikonvulzíva (gabapentín, karbamazepín),
2. benzodiazepíny (klonazepam),
3. opiáty (oxikodon).

V tabuľke sú uvedené najúčinnšie liečivá dostupné na trhu v Slovenskej i Českej republike, ich dávkovanie a indikácia so zohľadníť aktuálnych odporúčaní Európskou federáciou neurologických spoločností (21) (tabuľka 2).

Insomnia a vzťah k iným ochoreniam

Pojmom insomnia sa označuje taká porucha spánku, ktorá znižuje na nedostatočnú mieru celkové množstvo spánku, alebo vedie k pocitu nedostatočného oddychu po epizóde nočného spánku (3). Charakterizovaná je troma hlavnými príznakmi: 1. ťažkým zaspávaním, 2. poruchou kontinuity spánku a/alebo skorým ranným prebúdzaním a 3. nepripravenosťou pocitu oddychu po spánku. Dôsledkom insomnia počas dňa je únava, podráždenosť, poruchy pamäti a koncentrácie až celková nevoľa a apatia k denným aktivitám. Insomnia nie je zriedkavá. Výskyt jej chronickej formy (kontinuálne trvanie viac ako 1 mesiac) sa udáva v 10–15% populácie a jej tranzitné formy v 25–35% (6). Možno predpokladať, že v starobe, keď dochádza k fyziologickým zmenám spánku, bude prevalencia insomnia ešte vyššia (19). Primárna insomnia, t.j. tá, ktorá nie je podmienená známym fyzickým alebo psychickým ochorením a odpovedá na liečbu, predstavuje iba 25–30% všetkých insomnia (18). Početnejšia bude skupina sekundárnych insomnia (presnejšie komorbidných insomnia), kde je možné predpokladať vzťah k prítomnosti iných fyzických a psychických ochorení, alebo dlhodobej medikácii pre tieto ochorenia. Asociácia insomnia s jej zvýšenou prevalenciou je opisovaná u chronických bolestivých stavov pohybového aparátu, chronických bolestiach hlavy, kardiovaskulárnych ochoreniach, pľúcnych ochoreniach, diabetes mellitus, depresiách (10, 16) a neurologických ochoreniach, ako sú Parkinsonova choroba a Alzheimerova demencia (5, 20). Asociácia insomnia však nevyjadruje jednoznačne kauzalitu k daným ochoreniam. Upozorňuje však na nevyhnutnosť komplexného klinického a terapeutického prístupu k týmto ochoreniam, resp. k insomnia samotnej.

Syndróm nepokojných nôh a insomnia

Vzťah SNN k insomnia je zrejmy. Je najpravdepodobnejšie podmienený časovým vzťahom objavenia sa senzitívnych a motorických príznakov SNN a obdobím fyziologického spánku. Insomniu v ana-

mnéze udáva až 58% pacientov s diagnostikovaným SNN (4). Doposiaľ najväčšia populačná štúdia SNN Heninga a kol. však udáva až 90% výskyt insomnia v populácii pacientov trpiacich na SNN. Pri subjektívnom hodnotení závažnosti príznakov SNN sa insomnia u pacientov so SNN zaradila na prvé miesto (43,4%) pred senzitívnymi príznakmi pociťovanými v končatinách (27%) (9). Ak uvážime, že diagnostika SNN je založená hlavne na detailnej anamnéze príznakov, možno na základe týchto faktov predpokladať, že pridružený príznak insomnia u SNN môže „maskovať“ toto ochorenie a viesť k nesprávnej diagnostike iného typu insomnia a následne i nesprávnej liečbe.

Záver a odporúčania

SNN je pravdepodobne ochorenie, ktoré nie je v dostatočnej miere správne diagnostikované. I keď charakteristickým príznakom je nutkanie na pohyb končatinami spojené s negatívnymi senzitívnymi prí-

znakmi v postihnutej časti tela, častým a závažným príznakom je i porucha spánku s jej psychosociálnymi dôsledkami. V anamnéze, o ktorú sa diagnostika SNN opiera, môže často prekryť i esenciálne príznaky SNN. V diferenciálnej diagnostike insomnia preto treba detailne a cielene pátrať aj po ďalších príznakoch SNN. Diagnostika SNN je založená na anamnéze a pri znalosti definovaných kritérií sa nejavi technicky a časovo náročnou. Pri diagnostickom postupe treba odlišiť sekundárne formy SNN od primárnych. Precíznosť odlišení určuje i terapeutický postup. U sekundárnych foriem SNN by mala byť snaha o liečbu základného ochorenia s doplnením symptomatickej liečby príznakov SNN. Pri súčasnej dostupnosti relatívne širokého spektra účinných a bezpečných liekov na liečbu SNN sa javí perspektíva liečby ochorenia priaznivo.

MUDr. Pavol Kučera, PhD.

I. neurologická klinika FNsP, pracovisko Staré mesto
Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava
e-mail: pavol.kucera@faneba.sk

Literatúra

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. Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, Hening W, Myers A, Bell TJ, Ferini-Strambi L. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Arch Intern Med* 2005 Jun 13; 165 (11): 1286–1292.
3. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 2nd ed.: Diagnostic and coding manual. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2005, 1–297.
4. Bassetti CL, Mauerhofer D, Gugger M, Mathis J, Hess CW. Restless legs syndrome: a clinical study of 55 patients. *Eur Neurol* 2001; 45 (2): 67–74.
5. Bliwise DL. Sleep disorders in Alzheimer's disease and other dementias. *Clin Cornerstone* 2004; 6 Suppl 1A: S16–28.
6. Doghramji K. The epidemiology and diagnosis of insomnia. *Am J Manag Care* 2006 May; 12 (8 Suppl): S214–20.
7. Ekblom KA. Restless legs. a clinical study. *Acta Med Scand* 1945; 158: 1–123.
8. Garcia-Borreguero D, Egatz R, Winkelmann J, Berger K. Epidemiology of restless legs syndrome: the current status. *Sleep Med Rev* 2006 Jun; 10 (3): 153–167.
9. Hening W, Walters AS, Allen RP, Montplaisir J, Myers A, Ferini-Strambi L. Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study. *Sleep Med* 2004 May; 5 (3): 237–246.
10. Katz DA, McHorney CA. Clinical correlates of insomnia in patients with chronic illness. *Arch Intern Med* 1998 May 25; 158 (10): 1099–1107.
11. Kemlink D, Polo O, Montagna P, Provini F, Stiasny-Kolster K, Oertel W, de Weerd A, Nevsimalova S, Sonka K, Hogl B, Frauscher B, Poewe W, Trenkwalder C, Pramstaller PP, Ferini-Strambi L, Zucconi M, Konofal E, Arnulf I, Hadjigeorgiou GM, Happe S, Klein C, Hiller A, Lichtner P, Meitinger T, Muller-Myshok B, Winkelmann J. Family-based association study of the restless legs syndrome loci 2 and 3 in a European population. *Mov Disord* 2007 Jan 15; 22 (2): 207–212.
12. Kemlink D, Sonka K, Nevsimalová S, Pretl M, Benáková M, Zima T, Pantelakis L, Serranová T. Rodinné a sporadické formy syndromu neklidných nôh. *Čes a slov Neurol Neurochir* 2003; 6: 387–391.
13. Sonka K. Syndrom neklidných nôh. Praha: Maxdorf, 2006. 90 s.
14. Kotagal S, Silber MH. Childhood-onset restless legs syndrome. *Ann Neurol* 2004 Dec; 56 (6): 803–807.
15. Levchenko A, Provost S, Montplaisir JY, Xiong L, St-Onge J, Thibodeau P, Riviere JB, Desautels A, Turecki G, Dube MP, Rouleau GA. A novel autosomal dominant restless legs syndrome locus maps to chromosome 20p13. *Neurology* 2006 Sep 12; 67 (5): 900–901.
16. Ohayon MM. Relationship between chronic painful physical condition and insomnia. *J Psychiatr Res* 2005 Mar; 39 (2): 151–159.
17. Ondo W. Secondary restless legs syndrome. In: Chaudhuri KR, Odin P, Olanow CW, eds. *Restless Legs Syndrome*. Taylor & Francis 2004: 57–84.
18. Roth T, Roehrs T. Insomnia: epidemiology, characteristics, and consequences. *Clin Cornerstone* 2003; 5 (3): 5–15.
19. Sonka K. Poruchy spánku ve stáří. *Neurol Prax* 2003; 1: 11–13.
20. Thorpy MJ. Sleep disorders in Parkinson's disease. *Clin Cornerstone* 2004; 6 Suppl 1A: S7–15.
21. Vignatelli L, Billiard M, Clarenbach P, Garcia-Borreguero D, Kaynak D, Liesiene V, Trenkwalder C, Montagna P; EFNS Task Force. EFNS guidelines on management of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in sleep. *Eur J Neurol* 2006 Oct; 13 (10): 1049–1065.
22. Winkelmann J, Ferini-Strambi L. Genetics of restless legs syndrome. *Sleep Med Rev* 2006 Jun; 10 (3): 179–183.