

Adam Wichniak, Aleksandra Wierzbicka, Wojciech Jernajczyk

Zespół niespokojnych nóg wywołany terapią lekami psychotropowymi

Ośrodek Badań nad Snem i Poradnia Zaburzeń Snu Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie
Max-Planck Institute of Psychiatry, Munich, Germany

Streszczenie

W artykule przedstawiono piśmiennictwo na temat zespołu niespokojnych nóg (RLS) wywołanego, jako działanie niepożądane, stosowaną farmakoterapią. RLS opisywano podczas terapii neuroleptykami, litem, trójpierścieniowymi i czteropierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny, lekami przeciwpadaczkowymi, ośrodkowo działającymi lekami przeciwwymiotnymi, lekami przeciwhistaminowymi pierwszej generacji oraz podczas odstawiania leków nasennych, uspokajających, anksjolitycznych i narkotycznych leków przeciwbólowych. Substancjami mogącymi nasilać objawy RLS u osób do tego predysponowanych są również alkohol i kofeina.

Summary

This article reviews the literature about secondary forms of restless legs syndrome induced by psychopharmacotherapy (RLS). Drug-induced forms of RLS were observed during treatment with neuroleptics, lithium, tricyclic and tetracyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors, anticonvulsants, centrally acting antiemetics, histamine receptor H2 antagonists and after cessation of hypnotics, sedatives, anxiolytics and opioid analgesics. In addition, alcohol and caffeine were reported to increase RLS symptoms in susceptible individuals.

Wstęp

Zespół niespokojnych nóg (ang. restless legs syndrome, RLS) jest schorzeniem, którego częstość występowania w populacji ogólnej szacuje się na 5 do 15%. Głównym objawem zespołu są parestezje w kończynach dolnych, odczuwane przez chorych najczęściej jako mrowienie, cierpięcie, drętwienie, znacznie rzadziej jako ból. Parestezje pojawiają się w spoczynku, najczęściej wieczorem, np. podczas oglądania telewizji lub gdy dotknięta RLS osoba udaje się do łóżka i próbuje zasnąć. W celu zmniejszenia dolegliwości chorzy poruszają nogami (stąd nazwa zespołu). Ustąpienie dokuczliwych objawów RLS po wykonaniu ruchu nogami jest jednak tylko tymczasowe. Parestezje nawracają bowiem wkrótce po zaprzestaniu aktywności ruchowej (2, 16, 25). Podczas snu u ponad 90% dotkniętych RLS osób występują periodyczne ruchy kończyn (ang. periodic limb movements in sleep, PLMS). Są to powtarzające się, występujące w seriach po 4 i więcej, regularne ruchy kończyn, zazwyczaj ograniczone do kończyn dolnych, składające się z wyprostowania palucha i grzbietowego zgięcia stopy, często

z towarzyszącym zgięciem w stawach kolanowym i biodrowym. Czas trwania pojedynczego ruchu wynosi od 0,5 do 5 sek., a odstępy pomiędzy pojedynczymi ruchami w serii najczęściej 20–40 sekund (3).

Parestezje uniemożliwiają choremu zaśnięcie, natomiast PLMS powodują przebudzenia. Prowadzi to u większości chorych na RLS i PLMS do przewlekłego niedoboru snu, a w konsekwencji do uczucia ciągłego zmęczenia, wyczerpania oraz pogorszenia funkcjonowania w czasie dnia. Skargi pacjentów z RLS na trudności z zaśnięciem i utrzymaniem ciągłości snu znajdują potwierdzenie w obrazie profilu snu w badaniu polisomnograficznym. W porównaniu z osobami zdrowymi sen osób dotkniętych RLS cechuje znacznie wydłużona latencja snu (czas od momentu położenia się do łóżka i zgaszenia światła do chwili zaśnięcia), zwiększona ilość czasu czuwania oraz zwiększona ilość snu płytkiego (stadia 1 i 2 NREM), kosztem zmniejszenia ilości snu REM i snu głębokiego (stadia 3 i 4 NREM). Niekiedy dochodzi do całkowitej fragmentacji snu i zniesienia cyklicznego charakteru profilu snu (16).

Pierwsze wystąpienie objawów RLS może nastąpić w każdym wieku, najczęściej ma to jednak miejsce po 20 roku życia. Choroba ma charakter przewlekły z możliwymi długimi remisjami, a objawy zwykle narastają z wiekiem. W pierwotnych postaciach RLS badanie neurologiczne i neurofizjologiczne (EMG, neurografia), jak również badania laboratoryjne nie wykazują odchyień od normy, częsty jest za to pozytywny wywiad rodzinny.

Mimo licznych badań nad patogenезą RLS, dokładna etiopatogeneza zespołu nadal pozostaje nieznana. Z wielu hipotez odnośnie patomechanizmu RLS za najbardziej prawdopodobne uznaje się hipotezy zakładające dysfunkcję układów dopaminowego i opioidowego, co potwierdzają wyniki terapii zespołu przy użyciu substancji dopaminergicznych oraz agonistów receptorów opioidowych. Za miejsce powstawania odpowiedzialnych za PLMS pobudzeń uznaje się struktury podkorowe i rdzeń kręgowy (2, 16). Wiele przypadków zespołu RLS/PLMS stanowią postaci objawowe, wywołane przez inne schorzenia, przede wszystkim niedobór żelaza, niewydolność nerek, mielopatie i polineuropatie, niewydolność krążenia i choroby naczyń, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, schorzenia reumatyczne. RLS często występuje także u kobiet w ciąży, szczególnie w trzecim trymestrze ciąży (2, 16). Obszerne omówienie w języku polskim patogenезy, epidemiologii, etiologii, obrazu klinicznego i metod leczenia RLS i PLMS jest treścią dwóch artykułów przeglądowych zamieszczonych w *Neurologii i Neurochirurgii Polskiej* (26, 27).

RLS może być również wywołany, jako działanie niepożądane, przez stosowaną farmakoterapię, szczególnie podczas terapii lekami o działaniu ośrodkowym. Ze względu na stosowane dawki oraz zazwyczaj długi okres podawania, indukowane lekami formy RLS obserwuje się często podczas terapii lekami psychotropowymi. Celem artykułu jest przedstawienie piśmiennictwa poświęconego wywołanym farmakoterapią postaciom RLS, uzyskanego na podstawie zasobów bazy Medline od roku 1976 do listopada 2001 oraz bazy BiblioSleep od roku 1992 do grudnia 2001.

RLS w terapii neuroleptykami

Odczuwanie wewnętrznego niepokoju, nieprzyjemne doznania czuciowe w kończynach, połączone czasami z niemożnością pozostania w spoczynku, jako niepożądany efekt farmakoterapii, występują średnio u 20% osób leczonych klasycznymi neuroleptykami i są związane z wielkością stosowanej dawki i stopniem powinowactwa stosowanego neuroleptyku do układu pozapiramidowego (5). Zjawisko to określa się w psychiatrii jako akatyzyja, mimo iż termin ten został wprowadzony na długo przed erą neuroleptyków (9). Terapia neuroleptykami nasila, a czasami również wywołuje RLS (16, 25). Sugeruje to podobny mechanizm powstawania RLS i akatyzyji zależny od układu dopaminergicznego. Obecnie RLS i akatyzyja są jednak uznawane za odrębne zaburzenia, ze względu na różnice w obrazie klinicznym (20). Cechami odróżniającymi RLS od akatyzyji są: rytmika okołodobowa – występowanie dolegliwości głównie wieczorem i w nocy, odczuwanie raczej parestezji niż niepokoju ruchowego, lokalizacja dolegliwości głównie w kończynach, a nie w całym ciele oraz wyraźne ustępowanie objawów podczas ruchu (patrz też tabela 1).

Tabela 1. Porównanie objawów klinicznych akatyzyji i zespołu niespokojnych nóg

	Akatyzyja	Zespół niespokojnych nóg
Główne dolegliwości	wewnętrzny niepokój	parestezje w kończynach dolnych
Przyczyna poruszania kończyn	zmniejszenie niepokoju	zmniejszenie parestezji
Rytmika okołodobowa	brak	objawy narastają wieczorem i w nocy
Gorąco lub zimno	niewielki wpływ	mogą nasilać lub osłabiać objawy
Periodyczne ruchy kończyn podczas snu	rzadko	prawie zawsze obecne
Zaburzenia snu	rzadko	przeważnie obecne
Badanie neurologiczne	drżenie, objawy pozapiramidowe	prawidłowe

U pacjentów z akatyzyją PLMS są rzadsze, a jeśli występują są mniej nasilone niż w RLS. W badaniach polisomnograficznych wykonanych u 9 pacjentów z akatyzyją i 11 osób z idiopatycznym RLS obecność PLMS stwierdzano u 5 osób w pierwszej i u wszystkich osób w drugiej grupie. Pacjentów z RLS cechowała ponadto znacznie większa gwałtowność i siła rejestrowanych ruchów kończyn. Choć w obu schorzeniach stwierdzano wydłużoną latencję snu, zwiększoną liczbę przebudzeń i zmniejszoną efektywność snu, to stopień zaburzenia snu u osób z RLS był znacznie większy, szczególnie w zakresie wydłużenia latencji snu (23). W pracy, w której porównano zapisy polisomnograficzne dziewięciu pacjentów z akatyzyją, z polisomnogramami, dziewięciu zdrowych ochotników i ośmiu nie leczonych farmakologicznie chorych na depresję, autorzy opisali u ośmiu pacjentów z akatyzyją 10–40 sekundowe okresy wzmożonego napięcia mięśniowego

kończyn tuż przed zaśnięciem, podczas gdy sam charakter ruchów kończyn podczas snu we wszystkich trzech badanych grupach był podobny i nie wykazywał typowej dla PLMS periodyczności (13). W dwóch pracach pochodzących z ośrodków japońskich, PLMS stwierdzono u 3 z 4 zbadanych polisomnograficznie pacjentów z akatyzją oraz u wszystkich 18 chorych z RLS (11, 17).

RLS w terapii lekami przeciwdepresyjnymi i normotymicznymi

Spośród leków przeciwdepresyjnych i normotymicznych przypadki RLS indukowane farmakoterapią najdokładniej były opisywane podczas terapii mianseryną i litem. Pierwsze przypadki RLS indukowanego przez terapię mianseryną opisano w 1989 u trzech pacjentów otrzymujących mianserynę w monoterapii z powodu depresji. Objawy RLS pojawiły się w 8–14 dniu leczenia po osiągnięciu dawki 60–90 mg/d. Zamiana mianseryny na amitryptylinę u dwóch pacjentów oraz zmniejszenie dawki mianseryny do 30 mg/d u trzeciej osoby spowodowały ustąpienie objawów zespołu (19). W grupie 6 pacjentów leczonych mianseryną, opisaną przez Markkula i Lauerma (15), objawy RLS były obserwowane już przy dawce mianseryny 30 mg/d i utrzymywały się nawet po włączeniu do leczenia preparatów L-dopy lub benzodiazepin. Pacjenci ci byli jednak predysponowani do wystąpienia RLS z powodu współistniejących schorzeń, a także potwierdzonego występowania tego zespołu w rodzinie. RLS indukowany farmakoterapią został opisany ostatnio również podczas terapii mirtazapiną, lekiem przeciwdepresyjnym, podobnie jak mianseryna z grupy przeciwdepresyjnych leków czteropierścieniowych (6).

Przypadki RLS podczas terapii litem opisano u 2 chorych leczonych z powodu zespołu maniakalnego i zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych (10, 22). W pierwszym przypadku objawy RLS pojawiły się po osiągnięciu stężenia litu w surowicy 0,9 mmol/l. Obniżenie dawki litu (stężenie w surowicy 0,6 mmol/l) oraz włączenie do leczenia klonazepamu, w dawce 2 mg, a potem 4 mg przed snem, tylko częściowo zmniejszyło dolegliwości. W efekcie konieczne okazało się całkowite odstawienie litu. W drugim przypadku objawy RLS pojawiły się podczas terapii litem przy stężeniu w surowicy 0,6–0,7 mmol/l. Pacjent zgłosił pojawienie się bezsenności. Jako lek nasenny włączono dodatkowo lewomepromazynę we wzrastających dawkach 5, 15, 25 mg w kolejnych dniach. Postępowanie takie doprowadziło do pełnego rozwinięcia się objawów zespołu, a w konsekwencji do właściwego rozpoznania przyczyny bezsenności. Odstawienie lewomepromazyny oraz zmniejszenie dawki litu, stężenie w surowicy 0,3–0,4 mmol/l, spowodowało całkowite ustąpienie dolegliwości.

Przypadki RLS indukowanego lekami były obserwowane również podczas terapii trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi (24). RLS podczas terapii selektywnymi antagonistami wychwytu zwrotnego serotoniny opisano u osób z pozytywnym wywiadem rodzinnym w kierunku RLS. U osoby leczonej paroksetyną 20 mg/d włączenie do leczenia dodatkowo 1 mg lormetazepamu przed

snem pozwoliło na dokończenie 3 miesięcznej terapii (21). W innym przypadku, wystąpienia RLS podczas terapii fluoksetyną w dawce 40–60 mg/d utrzymujące się objawy RLS stały się przyczyną rezygnacji z dalszej farmakoterapii tym lekiem (4).

RLS w terapii innymi grupami leków i podczas używania środków psychoaktywnych

Spośród innych grup leków RLS opisywano podczas terapii lekami przeciwpadaczkowymi, szczególnie fenytoiną (8), lekami przeciwwymiotnymi o działaniu ośrodkowym, np. metoklopramidem, lekami przeciwhistaminowymi pierwszej generacji, np. cymetydyną (18) oraz po redukcji lub odstawieniu leków nasennych, uspokajających i anksjolitycznych, np. benzodiazepin (12, 16, 25). Dobrze znany jest związek pomiędzy RLS i PLMS a spożywaniem alkoholu. U osób spożywających dwa lub więcej drinki dziennie prawdopodobieństwo zwiększonego wystąpienia PLMS było opisywane jako 3 krotnie większe u kobiet i prawie 2-krotnie większe u mężczyzn. Osoby nadużywające alkoholu znacznie częściej skarżyły się również na uczucie niepokoju i parestezje w kończynach (1). Oprócz alkoholu z substancji psychoaktywnych, jako mogącą wywoływać, bądź nasilać objawy RLS opisywano kofeinę i inne metyloksantyny (14).

Podsumowanie

Zespół niespokojnych nóg i towarzyszące mu okresowe ruchy kończyn podczas snu stanowią obok zaburzeń psychicznych, bezsenności psychofizjologicznej, bezsenności z powodu nadużywania leków nasennych i alkoholu, oraz bezsenności w zespołach bólowych i innych schorzeniach somatycznych jedną z częstszych, choć niestety dość powszechnie pomijaną, przyczynę przewlekłych zaburzeń snu. Konieczność uwzględniania RLS/PLMS w diagnostyce każdego przypadku bezsenności lub nadmiernej senności podczas dnia potwierdzają wyniki badania wielośrodkowego z 18 dużych ośrodków medycyny snu w USA, gdzie RLS i/lub PLMS stanowiły pierwotną diagnozę aż u 17% pacjentów zgłaszających się do lekarza z powodu bezsenności i u 11 % pacjentów zgłaszających się do lekarza z powodu nadmiernej senności w czasie dnia (7).

Ponieważ wiele przypadków RLS przebiega wtórnie do innych schorzeń, każdego chorego z RLS należy poddać dokładnemu badaniu i diagnostyce w celu wykluczenia zaburzeń neurologicznych, szczególnie polineuropatii oraz zaburzeń metabolicznych, szczególnie niedoboru żelaza i niewydolności nerek. W poszukiwaniu przyczyny RLS należy także zwrócić uwagę na zlecone choremu leki o działaniu ośrodkowym.

W przypadku indukowanej przez farmakoterapię postaci RLS najbardziej celowa jest zamiana leku na inny o podobnym działaniu, lecz o mniejszym ryzyku wywoływania RLS. W przypadku gdy korzyści kliniczne z dalszego stosowania

leku przemawiają za utrzymaniem dotychczasowej terapii, zmniejszenie objawów RLS, a przez to zgodę chorego na kontynuację leczenia, można osiągnąć poprzez przejściowe zmniejszenie dawki stosowanego leku, a następnie unikanie dużej wieczornej dawki. W dalszej kolejności można rozważyć podanie dodatkowo przed snem benzodiazepiny, np. klonazepamu w dawce 0,5–2 mg lub agonisty receptora opioidowego, np. kodeiny w dawce 30–120 mg, pod warunkiem, że czas terapii jest ściśle określony i na tyle krótki, że nie ma ryzyka wywołania uzależnienia. W przypadku terapii przewlekłej, w schorzeniach psychicznych w których przekąźnictwo dopaminergiczne nie odgrywa istotnej roli w patogenezie zaburzenia, najbardziej celowe jest zastosowanie 45–60 minut przed snem leków dopaminergicznych np. preparatu L-dopy z inhibitorem dekarboksylazy DOPA w dawkach od 50/12,5 do 200/50 mg lub agonisty dopaminy (np. pergolid w dawce 0,05–1 mg, ropinirol 0,5–4 mg, kabergolina 1–4 mg).

Użyteczną metodą diagnostyczną w rozpoznawaniu RLS/PLMS jest aktometria. Metoda ta poprzez rejestrację ruchów kończyn podczas snu pozwala stwierdzić obecność PLMS oraz w przybliżeniu ocenić stopień zaburzenia ciągłości snu. W przypadku wątpliwości diagnostycznych celowym jest wykonanie badania polisomnograficznego. Postępowanie takie umożliwia wykluczenie innych współistniejących zaburzeń snu, np. zespołu bezdechu sennego, który podobnie jak RLS może objawiać się zaburzeniami ciągłości snu, zwiększoną częstością występowania PLMS oraz uczuciem zmęczenia i senności podczas dnia.

Piśmiennictwo

1. Aldrich MS, Shipley JE. Alcohol use and periodic limb movements of sleep. *Alcohol Clin Exp Res.* 1993; 17 (1): 192–196.
2. Allen RP, Earley CJ. Restless legs syndrome: a review of clinical and pathophysiologic features. *J Clin Neurophysiol. Review.* 2001; 18 (2): 128–147.
3. American Sleep Disorders Association. Atlas Task Force: Recording and scoring leg movements. *Sleep.* 1993; 16: 748–759.
4. Bakshi R. Fluoxetine and restless legs syndrome. *J Neurol Sci.* 1996; 142: 151–152.
5. Barnes TR. Akathisia variants and tardive dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry.* 1985; 42: 874–878.
6. Bonin B, Vandel P, Kantelip JP. Mirtazapine and restless legs syndrome: a case report. *Therapie.* 2000; 55 (5): 655–6.
7. Coleman RM, Bliwise DL, Sajben N, de Bruyn L, Boomkamp A, Menn M, Dement W. Epidemiology of periodic movements during sleep. W: Guilleminault C, Lugaresi E. red. *Sleep/Wake Disorders: Natural History, Epidemiology and Long-term Evolution.* New York: Raven Press, 1983. s. 217–229.
8. Drake ME. Restless legs with antiepileptic drug therapy. *Clin Neurol Neurosurg.* 1988; 90: 151–154.
9. Haskovec L. Akathisie. *Arch. Bohemes Med. Clin.* 1902; 17: 704–708.
10. Heiman EM, Christie M. Lithium-aggravated nocturnal myoclonus and restless legs syndrome. *Am J Psychiatry.* 1986; 143: 9: 1191
11. Inami Y, Horiguchi J, Nishimatsu O, Sasaki A, Sukegawa T, Katagiri H, Yamawaki S. A polysomnographic study on periodic limb movements in patients with restless legs syndrome and neuroleptic-induced akathisia. *Hiroshima J Med Sci.* 1997; 46 (4): 133–41.

12. Jeddy TA, Berridge DC. Restless legs syndrome. *Br J Surgery*. 1994; 81: 49–50.
13. Lipinski JF, Hudson JI, Cunningham SL, Aizley HG, Keck PE Jr, Mallya G, Aranow RB, Lukas SE. Polysomnographic characteristics of neuroleptic-induced akathisia. *Clin Neuropharmacol*. 1991; 14 (5): 413–9.
14. Lutz EG. Restless legs, anxiety and caffeinism. *J Clin Psychiatry*. 1978; 39: 693–698.
15. Markkula J, Lauerma H. Mianserin and restless legs. *International Clinical Psychopharmacology*. 1997; 12: 53–58.
16. Montplaisir J, Nicolas A, Godbout R, Walters A. Restless Legs Syndrome and Periodic Limb Movements Disorder. W: Kryger MH, Roth T, Dement WC. red. *Principles and Practice of Sleep Medicine*, wyd. 3. Philadelphia: WB Saunders Company; 2000. s. 742–752.
17. Nishimatsu O, Horiguchi J, Inami Y, Sukegawa T, Sasaki A. Periodic limb movement disorder in neuroleptic-induced akathisia. *Kobe J Med Sci*. 1997; 43 (5): 169–77.
18. O'Sullivan RL, Greenberg DB. H₂ antagonists, restless legs syndrome, and movement disorders. *Psychosomatics*. 1993; 34: 530–532.
19. Paik IH, Lee C, Choi BM, Chae YL, Kim CE. Mianserin induced restless legs syndrome. *Br J Psychiatry*. 1989; 155: 415–417.
20. Sachdev P. The development of the concept of akathisia: a historical overview. *Schizophrenia Research*. 1995; 16: 33–45.
21. Sanz-Fuentenebro FJ, Huidobro A, Tejadas-Rivas A. Restless legs syndrome and paroxetine. *Acta Psychiatr Scand*. 1996; 94: 482–484.
22. Terao T, Terao M, Yoshimura R, Kazuhiko A. Restless Legs Syndrome induced by lithium. *Biol Psychiatry* 1991; 30: 1167–1170.
23. Walters AS, Hening W, Rubinstein M, Chokrovetry S. A clinical and polysomnographic comparison of neuroleptic-induced akathisia and the idiopathic restless legs syndrome. *Sleep*. 1991; 14 (4): 339–45.
24. Ware JC, Brown FW, Moorad PJ, Pittard JT, Murphy M, Franklin D. Nocturnal myoclonus and tricyclic antidepressants. *Sleep Res* 1984; 13: 72.
25. Wetter TC, Pollmächer T. Restless legs and periodic leg movements in sleep syndromes. *J Neurol*. 1997; 244 (Suppl 1): S37–S45.
26. Wichniak A, Wierzbicka A, Jernajczyk W. Zespół niespokojnych nóg i periodyczne ruchy kończyn podczas snu – klinika, epidemiologia, diagnoza. *Neurol Neurochir Pol.* (2002 w druku).
27. Wichniak A, Wierzbicka A, Jernajczyk W. Zespół niespokojnych nóg i periodyczne ruchy kończyn podczas snu – patogeneza i strategie leczenia. *Neurol Neurochir Pol.* (2002 w druku).