

Syndrom neklidných nohou zvyšuje kardiovaskulární riziko a mortalitu u pacientů s chronickým selháním ledvin v pravidelném hemodialyzačním léčení

La Manna G, Pizza F, Persici E, Baraldi O, Comai G, Cappuccilli ML, Centofanti F, Carretta E, Plazzi G, Colí L, Montagna P, Stefoni S. Restless legs syndrome enhances cardiovascular risk and mortality in patients with end-stage kidney disease undergoing long-term haemodialysis treatment. Nephrol Dial Transplant 2011;26:1976–1983.

Syndrom neklidných nohou (RLS – restless legs syndrome) je senzomotorické neurologické onemocnění charakterizované nutkáním pohybovat končetinami, zejména dolními, které je často provázeno různými paresteziemi a dysesteziemi. Nutkání pohybovat končetinami se objevuje v klidu, má večerní a noční maximum intenzity a pohyb příznaky RLS tlumí. Populace dialyzovaných pacientů patří mezi skupiny s vysokou prevalencí RLS, která se podle různých zdrojů odhaduje na 12–62 % ve srovnání s 3–10 % u všeobecné populace.

V uvedené práci se autoři zaměřili na vyšetření možného vztahu mezi RLS a kardiovaskulárními příhodami u pacientů v chronickém dialyzačním léčení. Cílem studie bylo zjistit možné vazby mezi RLS a známkami systémového zánětu, nově vzniklými kardiovaskulárními (KV) příhodami a úmrtími z KV příčin.

Do studie bylo zařazeno celkem 100 hemodialyzovaných pacientů, kteří byli prospektivně sledováni po dobu 18 měsíců v univerzitním dialyzačním středisku. Pacienti byli dialyzováni třikrát týdně, minimální délka dialyzačního léčení byla > 3 měsíce, nesměli trpět žádnou malignitou, kachexií ani těžkou infekcí. Závažnost RLS byla stanovena podle International RLS Rating

Scale a RLS byl dále kvantifikován podle klinického průběhu jako intermitentní (I-RLS) nebo trvalý (C-RLS). Jako cílové parametry studie byly určeny celková mortalita a výskyt kardiovaskulárních příhod (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda či uzavření tepny periferního řečiště). Dále byly zjišťovány příčiny selhání ledvin (primární renální choroba), klinické charakteristiky (věk, pohlaví, BMI), komorbidity (kvantifikované podle Charlsonova indexu a ESRD komorbidit indexu), základní parametry vlastní dialyzační léčby (délka a četnost dialýzy, technika dialýzy, efektivita dialýzy hodnocená podle URR, spKt/V) a výše reziduální diurézy. Současně byly sledovány základní laboratorní parametry biochemické, hematologické, PTH a parametry systémového zánětu (FW, crp, fibrinogen). Získaná data byla zpracována pomocí deskriptivních statistických metod.

Autoři zjistili, že prevalence RLS činila 31 %, přičemž C-RLS byl zastoupen 30 %, I-RLS 70 %. Výskyt RLS byl asociován s ženským pohlavím, postupnou redukcí reziduální diurézy, nízkou sérovou koncentrací albuminu ($p = 0,039$) a projevy zánětu (vyšší hodnoty leukocytů, FW a fibrinogenu); hodnoty fibrinogenu a CRP byly navíc významně vyšší u pacientů s kardiovaskulární příhodou. Parametry Kt/V a URR nebyly zjištěny jako významné, podobně nebyly zjištěny rozdíly v hodnotách hemoglobinémie, proteinémie, urikémie, fosfatémie, koncentracích PTH a parametrů metabolismu železa. Během doby sledování celkem 47 % pacientů prodělalo novou KV příhodu (64,5 % s RLS a 39,1 % bez RLS; $p = 0,019$). Prevalence nových KV příhod se úměrně zvyšovala s tíží RLS (intermitentní vs. kontinuální RLS). Mortalita činila 20 % u všech pacientů, 32,3 % u pacientů s RLS a 14,5 % u pacientů bez RLS. U pacientů s I-RLS byla mortalita 23,8 % ve srovnání s mortalitou 55,6 % u pacientů s C-RLS ($p = 0,014$). Pomocí mnohorozměrné analýzy byl potvrzen vztah mezi RLS a mortalitou (HR 3,28; 95% IS 1,08–9,93), přitom pacienti s C-RLS měli významně vyšší mortalitu a vyšší incidenci KV příhod ve srovnání s pacienty s I-RLS či zdravými kontrolami (14 [1–24], 46 [22–110] a 21 [10–75]; $p = 0,022$).

Autoři studie uzavírají, že RLS u hemodialyzovaných pacientů vykazuje vyšší incidenci, nicméně zdůrazňují nutnost pečlivého vyšetření pacienta a rozlišení tíže RLS (I-RLS vs. C-RLS). Každopádně C-RLS byl nezávisle asociován s rizikem vzniku nové KV příhody a s vyšší mortalitou. Konečně, RLS byl také asociován s některými parametry aterosklerózy, jejichž přítomnost potvrzuje, že dochází ke změnám mikrocirkulace hrajícím roli v patogenezi RLS.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN

Syndrom neklidných nohou má v populaci vysokou prevalenci (v Evropě kolem 10 %), ale jen malá část nemocných je správně diagnostikována (Šonka, 2008). Tento syndrom je znám již od 17. století, kdy jej anglický anatom a chirurg, sir Thomas Willis, popsal v knize *De anima brutorum* vydané v roce 1672, ale lékařské veřejnosti jeho rozpoznání spíše uniká. Termín RLS zavedl v roce 1945 Karl-Axel Ekbom, dřívější názvy *anxietas tibiae* či *leg jitters* se již nepoužívají.

RLS se vyskytuje jako primární nebo sekundární onemocnění. Sekundární forma je častější a je spjata s přítomností buď nějaké další patologické situace, např. s deficitem železa, jinou neurologickou chorobou, nebo se situací fyziologickou, např. těhotenstvím. RLS se může vyskytnout v kterémkoli věku a jeho klinický průběh je obvykle vázán na věk: časně vzniklý RLS (před 45. rokem věku) se projevuje jako intermitentní RLS s obvykle zhoršujícím se průběhem v pozdějším věku, zatímco pozdě vzniklý RLS je spjat s kontinuálním průběhem hned od svého počátku (Šonka, 2008).

Je zajímavé, že ačkoli v terapii RLS existuje účinná symptomatická léčba, většina nemocných se nijak neléčí, nebo užívá léky, které obtíže spolehlivě neodstraňují.

Prevalence RLS u pacientů s chronickým selháním ledvin (CHRS) je popisována v širokém rozmezí 12–62 % (Winkelman et al., 1996). Ani série průlomových objevů týkajících se patofyziologie, kliniky a léčby RLS nevedla k úplnému objasnění konsekvencí výskytu této zajímavé nosologické jednotky, nicméně role renální insuficience je dobře patrna – po úspěšné transplantaci dochází k vymizení příznaků RLS, a naopak po selhání funkce štěpu se znovu objevují (Winkelmann et al., 2002).

U pacientů v dialyzačním léčení vede RLS k řadě projevů s dosti negativními klinickými důsledky: k výraznému zhoršení kvality spánku (Mucsi et al., 2005) i kvality života, dokonce až k předčasnému ukončení dialýzy (Winkelman et al., 1996) a mj. i k vyšší mortalitě (Unruh et al., 2004). Tato posledně zmíněná souvislost mezi RLS a výskytem KV komplikací či rizik KV onemocnění byla popsána i u všeobecné populace (Winkelman et al., 2008). Zvýšení úmrtnosti ale nelze kompletně přičíst na vrub dobře definovaných KV faktorů, jako je arteriální hypertenze, diabetes mellitus, kouření, obezita a malá fyzická aktivita, ale nepochybně hrají roli další rizikové faktory spjaté s CHRS: přítomnost uremického prostředí, rozlady minerálního metabolismu, oxidační stres, malnutrice a zejména přítomnost zánětlivého stavu – ten postihuje 30–50 % hemodialyzovaných pacientů a podle některých autorů je spjat též se zhoršenou kvalitou spánku jak u dialyzovaných pacientů, tak i u všeobecné populace. Nicméně přímý vztah mezi RLS a zánětem stále nebyl prokázán (Simpson a Dinges, 2007).

Existují dobře popsané specifické fenotypy RLS, které jsou spjaté s výskytem KV komplikací u dialyzovaných pacientů: periodické pohyby končetin během spánku (PLMS), přechodné zvýšení srdeční frekvence a zvýšení hodnot krevního tlaku, pravděpodobně zprostředkované zvýšeným tonem sympatiku (Portaluppi et al., 2009). Někteří autoři považují tuto noční hypertenzi za příčinu zvýšeného KV rizika u dialyzovaných pacientů s RLS. Nicméně i přítomnost PLMS je považována za patognomickou v rozvoji noční hypertenze, která je podkladem non-dippingu. Za další mechanismy spjaté se vznikem hypertenze u RLS je považována zvýšená přítomnost aterosklerotických plátů a ruptur nebo nízká plazmatická koncentrace thyrosinu.

Na druhou stranu, jiní autoři považují za jisté patogenetické souvislosti mezi změnami dynamiky toku krve v končetinách a vznikem RLS (Hussain a Lokhandwala, 2003). Předpokládají, že všechny situace, které vedou k akceleraci či alteraci průtoku krve v periferním řečišti končetin, mohou hrát významnou roli v patogenezi některých forem RLS. Nebylo prokázáno, že např. doba dialýzy, technika dialýzy či délka léčby pacienta v dialyzačním léčení má souvislost s výskytem RLS.

Co je však zcela novým poznatkem v námi uvedené studii, že autoři poprvé prokázali souvislost mezi RLS, výskytem nových KV příhod a zvýšenými zánětlivými markery. Tento závěr potvrzuje hypotézu, že výskyt KV chorob u RLS může korelovat s alterací hemodynamiky či se zhoršením periferní mikrocirkulace a že tyto faktory jsou hlavním podkladem vzniku výše uvedených fenotypů sekundárního RLS u dialyzovaných pacientů.

Literatura

- Hussain T, Lokhandwala MF. Renal dopamine receptors and hypertension. *Exp Biol Med* (Maywood) 2003;228:134–142.
Mucsi I, Molnar MZ, Ambrus C, et al. Restless legs syndrome, insomnia and quality of life in patients on maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:571–577.
Portaluppi F, Cortelli P, Buonaura GC, et al. Do restless legs syndrome (RLS) and periodic limb movements of sleep (PLMS) play a role in nocturnal hypertension and

increased cardiovascular risk of renally impaired patients? *Chronobiol Int* 2009; 26:1206–1221.

Simpson N, Dinges DF. Sleep and inflammation. *Nutr Rev* 2007;65:S244–S252.

Šonka K. Syndrom neklidných nohou. 2. vyd. Praha: Maxdorf, 2008.

Unruh ML, Levey AS, D'Ambrosio C, et al. Restless legs symptoms among incident dialysis patients: association with lower quality of life and shorter survival. *Am J Kidney Dis* 2004;43:900–909.

Winkelman JW, Chertow GM, Lazarus JM. Restless legs syndrome in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996;28:372–378.

Winkelmann J, Stautner A, Samtleben W, et al. Long-term course of restless legs syndrome in dialysis patients after kidney transplantation. *Mov Disord* 2002;17:1072–1076.

Winkelman JW, Shahar E, Sharief I, et al. Association of restless legs syndrome and cardiovascular disease in the Sleep Heart Health Study. *Neurology* 2008;70:35–42.