

Syndrom neklidných nohou a erektilní dysfunkce

prof. MUDr. RNDr. Luboslav Stárka, DrSc.

Endokrinologický ústav, Praha

Syndrom neklidných nohou (RLS – restless legs syndrome) je somatosenzorická porucha, která není příliš často v praxi diagnostikována a léčena, ačkoli je častější než epilepsie a její prevalence se počítá na 5–15 % u dospělých osob. Způsobuje závažné problémy, které velice nepříznivě ovlivňují kvalitu života. Jeho patofyziologie není zcela jasná, ale je řada dokladů o tom, že hypofunkce dopaminergní signalizace a nedostatek železa v centrální nervové soustavě je významným faktorem pro vznik potíží RLS. Dopaminergní systém se uplatňuje i ve fyziologii erekce. Bylo zjištěno, že muži se syndromem neklidných nohou trpí erektilní dysfunkcí téměř dvakrát častěji než kontrolní skupina.

Klíčová slova: syndrom neklidných nohou, erektilní dysfunkce, dopamin, prevalence.

Restless legs syndrome and erectile dysfunction

Restless legs syndrome (RLS) is a common somatosensory disorder but it is uncommonly recognized and treated despite it is more frequent than epilepsy. Its prevalence has been estimated at about 5–15 % in adult population. It is a cause of tremendous distress and affects the quality of life of those afflicted. RLS is yet not well understood in terms of its pathophysiology, however, newer studies have implicated dopaminergic systems and brain iron metabolism in central nervous system as a significant factor in the development of sensorimotor disturbances. Dopaminergic system plays a role in the mechanism of erection. It was found that men suffering from restless legs syndrome complain on erectile dysfunction nearly twice more frequently than controls.

Key words: restless legs syndrome, erectile dysfunction, dopamin, prevalence.

Urol. praxi, 2011; 12(4): 246–247

Syndrom neklidných nohou

Uvádí se, že syndrom neklidných nohou popsal poprvé Thomas Willis v r. 1685. O plný popis syndromu na základě pozorování na velké skupině pacientů se v r. 1945 zasloužil Ekbom, který také navrhl název „restless legs syndrome“ (RLS). Někdy je RLS označován také jako Ekbomův syndrom. Současný pokrok v genetice, patofyziologii, epidemiologii, diagnostice a léčbě RLS byl v poslední době předmětem řady přehledů (1, 2, 3, 4, 5, 6).

Syndrom neklidných nohou je diagnózou na základě klinických příznaků, na rozdíl od příbuzné poruchy periodického pohybu končetin (PLM – periodic limb movement), která je charakterizována definovanými změnami při polysomnografii. Současná **diagnostická kritéria**, vypracovaná mezinárodní skupinou pro studium RLS (7), zahrnují následující podmínky:

- 1) iritující pocity v nohou, které nastupují za bdělého stavu
- 2) nutková potřeba pohybu končetinami
- 3) částečná nebo úplná úleva a zmírnění symptomů při pohybu
- 4) návrat příznaků po ukončení pohybu

Parestezie postihují zpravidla nohy, většinou mezi kolena a kotníky, ale někdy i horní končetiny, a jsou popisovány jako bodavá, řezavá, štípnutá nebo plíživá bolest, brnění, pálení nebo svědění, někdy jako žilní napětí. Nepříjemné pocity mají diurnální fluktuaci, nejintenzivnější

jsou po skončení denního zaměstnání a následné relaxaci, např. u televize, stupňují se navečer nebo i v noci a zhoršují kvalitu spánku.

Současný odhad **prevalence** se podle různých autorů pohybuje v širokém rozmezí 5–15 % v dospělé populaci. Těžké potíže má 2,5 % populace. RLS je tedy častějším onemocněním než epilepsie. Ačkoli jde o nejčastější motorickou vadu, počet diagnostikovaných a léčených pacientů tomu neodpovídá – RLS bývá nedostatečně často diagnostikován. Podle studie z r. 2004 (8) celková prevalence RLS je 10,6 %, vzrůstá s věkem a ženy jsou dvakrát častěji postiženy než muži, nejvyšší riziko je u nullipar a stoupá s narůstajícím počtem dětí. RLS je častěji asociován se stavy s nedostatkem železa, ať již s anémií nebo bez ní, s konečnými stadii renálních onemocnění (9), diabetem a s těhotenstvím. Na velkých populačních skupinách bylo zjištěno, že riziko RLS je významně vyšší u pacientů s parkinsonizmem (10) nebo u obézních osob, ať již jde o obezitu celkovou nebo viscerální (11).

Patofyziologie syndromu neklidných nohou je dosud nejasná, ale nedávné studie upozorňují na úlohu diencefalospinálních drah, včetně drah spinálních, kortikálních a subkortikálních. U idiopatického RLS byla zdůrazňována úloha A11 dopaminových jader hypotalamu. Roli hraje také nedostatek železa a ferritinu, jeho obsah v mozku je u RLS snížen (12). Skutečnost, že v rodinách s výskytem idiopatického RLS 40–50 % příbuzných v prvním stupni příbuzenství trpí podob-

nými příznaky a že u monozygotních dvojčat je vysoký souhlas (83 %) ve výskytu RLS, naznačuje autozomální dominantní přenos dědičnosti (3).

Riziko RLS zvyšují genetické varianty v pěti chromozomálních oblastech (12Q, 14Q, 9P, 2P, 22P). U většiny případů RLS je možno polysomnografickým záznamem prokázat poruchy spánku s častou fragmentací spánku a charakteristickým periodickým pohybem končetin (13). Příznivá odpověď potíží na léčbu dopaminovými agonisty dokládá účast dopaminergní signalizace u RLS.

Farmakologická léčba RLS je sice často úspěšná, má však svá úskalí. Léky první volby jsou dopaminergní látky, které účinkují již v poměrně malých dávkách. Alternativní nebo adjuvantní léčba je podávání slabých opioidů nebo antikonvulziv. Komplikací dopaminergní léčby je paradoxní zhoršení příznaků – augmentace – u obtížně léčitelných pacientů. Je-li prokázán nedostatek železa, je vhodná jeho suplementace, která často zlepšuje příznaky RLS a snižuje riziko augmentace.

Erektilní dysfunkce a dopaminergní systém

Je dobře prokázáno, že dopaminergní mechanismy mohou být zahrnuty do regulace samčího sexuálního chování u zvířat. Jak bylo dříve diskutováno, ukázalo se, že apomorfin, agonista dopaminového receptoru, který aktivuje dopaminové receptory D₁ i D₂, indukuje penilní erekci u krys,

stejně jako u normálních a impotentních mužů. L-Dopa může také stimulovat erekci u pacientů s Parkinsonovou nemocí. Také pergolid, používaný k léčbě parkinsonizmu pro svůj dopaminergní účinek, zvyšuje frekvenci erekci u léčených osob (14). Bylo naznačeno, že stimulace dopaminových D₂ receptorů může indukovat penilní erekci u krys, zatímco aktivace D₁ receptorů má opačný účinek. U opic vyvolával quinoloran, agonista dopaminových D₂ receptorů, penilní erekci, což podpořilo názor, že stimulace receptorů D₂ je důležitá pro tuto reakci.

Tak tomu může být i u člověka (15). V placebo kontrolované dvojité zaslepené studii na zdravých dobrovolnících se zjistilo, že apomorfín injikovaný subkutánně, byl schopen indukovat erekci. Apomorfín indukovanou vizuální erotickou stimulací. Zvýšení libida při tom nebylo zaznamenáno, což bylo v souladu s předchozími pozorováními. Nelze vyloučit, že podskupina impotentních pacientů může mít zhoršení centrálních dopaminergních funkcí a že princip stimulace dopaminových receptorů může být použit nejen diagnosticky, ale i terapeuticky.

RLS a erektilní dysfunkce

Již v roce 2001 bylo zjištěno, že muži postižení syndromem neklidných nohou mají ve srovnání s kontrolami více než dvojnásobně častěji oslabené libido (16).

Na skupině 23 119 mužů, kteří neměli diabetes ani artritidu, zjistili Goa se spolupracovníky (17) multivariátní analýzou, že riziko erektilní dysfunkce bylo u pacientů s RLS až dvojnásobné proti kontrolám a záviselo na frekvenci a intenzitě příznaků RLS (OR 1,78; 95 % interval spolehlivosti 1,4; 2,3; p < 0,0001). Asociace RLS a erektilní dysfunkce nezávisela na věku, obezitě nebo tabákové adikci. Tyto výsledky svědčí o společné determinanci RLS a mechanismů erekce.

Pro vysvětlení asociace RLS a erektilní dysfunkce se nabízí celá řada možností. Nedostatečná dopaminergní signalizace v CNS je společná pro oba stavy a nabízí se jako ales-

poň částečně možné vysvětlení. Dopamin a jeho agonisté se účastní řízení erekce aktivací oxytocinergních neuronů v hypothalamu. Dopaminergní agonisté L-Dopa a apomorfín používané k léčbě RLS mohou vyvolat erekci a jejich stimulační účinek na penilní erekci je blokován dopaminovými antagonisty.

V genetických studiích měli lidé s poruchou genu zúčastněného ve vývoji míchy zvýšené riziko RLS (18). Míšní centra hrají také klíčovou úlohu v mechanismu erekce a míšní léze často mívají za následek sexuální dysfunkci (13).

Asociace RLS a erektilní dysfunkce může být také výsledkem některých spánkových poruch, které se vyskytují při RLS a které mohou mít hormonální, nervovou nebo endotelovou příčinu, a tak mohou přispívat k sexuální dysfunkci. Příkladem může být obstrukční spánková apnoe (19) nebo spánková deprivace, u nichž je snížena hladina testosteronu.

Závěr

Příznaky syndromu neklidných nohou významně zhoršují kvalitu života. Pacienti, postižení tímto syndromem, který je většinou diagnostikován nedostatečně často, vykazují také častěji nedostatečnou schopnost erekce. Bylo by účelné, aby v andrologické praxi byla v anamnéze zjišťována i přítomnost příznaků RLS a v kladném případě volena léčba, která působí příznivě na obě diagnostické jednotky.

Poděkování: studie byla součástí řešení grantu IGA MZ ČR NS/9831–4.

Literatura

- García-Borrego D, Allen RP, Kohlen R, Högl B, Trenkwalder C, Oertel W, Hening WA, Paulus W, Rye D, Walters A, Winkelmann J, Earley CJ; International Restless Legs Syndrome Study Group. Diagnostic standards for dopaminergic augmentation of restless legs syndrome: report from a World Association of Sleep Medicine-International Restless Legs Syndrome Study Group consensus conference at the Max Planck Institute. *Sleep Med* 2007; 8(5): 520–530.
- Ghorayeb I, Tison F. Epidemiology of restless legs syndrome. *Rev Neurol (Paris)* 2009; 165(8–9): 641–649.
- Chokroverty S. Overview of sleep & sleep disorders. *Indian J Med Res* 2010; 131: 126–140.

- Natarajan R. Review of periodic limb movement and restless leg syndrome. *J Postgrad Med* 2010; 56: 157–162.
- Symvoulakis E, Anyfantakis D, Lionis C. Restless legs syndrome: Literature review. *Sao Paulo Med. J.* 2010; 128: 167–170.
- Trenkwalder C, Paulus W. Restless legs syndrome: pathophysiology, clinical presentation and management. *Nat Rev Neurol* 2010; 6(6): 337–346.
- Allen RP, Picchiotti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J, et al. 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.
- Berger K, Luedemann J, Trenkwalder C, John U, Kessler C. Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population. *Arch Intern Med* 2004; 164(2): 196–202.
- Gigli GL, Adorati M, Dolso P, Piani A, Valente M, Brotini S, Budai R. Restless legs syndrome in end-stage renal disease. *Sleep Med* 2004; 5(3): 309–315.
- Gao X, Schwarzschild MA, O'Reilly EJ, Wang H, Ascherio A. Restless legs syndrome and Parkinson's disease in men. *Mov Disord* 2010; 25(15): 2654–2657.
- Gao X, Schwarzschild MA, Wang H, Ascherio A. Obesity and restless legs syndrome in men and women. *Neurology* 2009; 72(14): 1255–1261.
- Monaca C. Pathophysiology of restless legs syndrome. *Presse Med* 2010; 39(5): 587–591.
- Rees PM, Fowler CJ, Maas CP. Sexual function in men and women with neurological disorders. *Lancet* 2007; 369: 512–525.
- Pohanka M, Kanovsky P, Bares M, Pulkrabek J, Rektor I. Pergolide mesylate can improve sexual dysfunction in patients with Parkinson's disease: the results of an open, prospective, 6-month follow-up. *Eur J Neurol* 2004; 11: 483–488.
- Zámečník L. Erektilní dysfunkce. *Postgrad Med* 2008; 10: 383–390.
- Ulfberg J, Nystrom B, Carter N, Edling C. Prevalence of restless legs syndrome among men aged 18 to 64 years: an association with somatic disease and neuropsychiatric symptoms. *Mov Disord* 2001; 16: 1159–1163.
- Gao X, Schwarzschild MA, O'Reilly EJ, Wang H, Ascherio A. Restless legs syndrome and erectile dysfunction. *Sleep* 2010; 33(1): 75–79.
- Winkelmann J, Schormair B, Lichtner P, et al. Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions. *Nat Genet* 2007; 39: 1000–1006.
- Pohanka M, Kaňovský P. Obstrukční spánková apnoe a erektilní dysfunkce. *Vnit Léč* 2005; 51(5): 578–582.

Článek přijat redakcí: 6. 1. 2011

Článek přijat k publikaci: 10. 3. 2011

prof. MUDr. RNDr. Luboslav Stárka, DrSc.

Endokrinologický ústav
Národní 8, 116 94 Praha 1
lstarka@endo.cz

Komentář k článku dr. Stárky „Syndrom neklidných nohou a erektilní dysfunkce“

Urolog. praxi 2011; 12(4): 246–247.

V článku pana profesora Stárky je pěkně popsán syndrom neklidných nohou. Detekce syndromu podle symptomatologie je relativně jednoduchá, diagnostická kritéria jsou anamnestická, nevyžadují speciální techniku, laboratorní vyšetření, ani zvláštní erudici. Hypofunkce dopaminergní signalizace a nedostatek železa v CNS jsou významnými faktory v etiopatogenezi několika chorob, je proto nutno jim věnovat pozornost.

V hodnocení účinku apomorfinu na dopaminergní systém je v článku nesprávně uvedeno, že apomorfin, agonista dopaminového receptoru indukuje proerektivní procesy v CNS. Apomorfin hydrochlorid je centrálně působícím kondicionérem, který ovlivňuje vnímání sexuálních podnětů na úrovni struktur talamu a hypotalamu (incl. paraventricularis, mediální preoptická oblast). Firemní název léku je UPRIMA™, ve formě sublingválních tablet, v subemetické dávce. Účinek léku díky rychlé absorpci sliznicí spodiny ústní a bukalní je rychlý (do 20 minut). Je však nutná sexuální stimulace, což by u iniciátoru nutné nebylo. Senzorické podněty zrakové, taktilní, čichové a emocionální jsou ovlivněny pozitivně stimulací dopaminergních receptorů (zejm. D₂). Důsledkem je intenzivnější odpověď na sexuální stimulaci v CNS, v periferním cévním a kavernočním systému penisu. Nežádoucí účinky (zejm. nauzea) se objevují asi u 7 % pacientů, dávkování léku je 2 až 3 mg pro dosí, efektivita velmi interindividuální (ve srovnání s placebem 17–20%). Opatrnosti je třeba u pacientů užívajících jiné léky, ovlivňující dopaminergní systém (při morbus Parkinson, depresích) a u pacientů s nestabilním onemocněním kardiovaskulárním. Významnou roli hraje dopaminergní nervový systém v kontextu s androgeny a estrogeny v CNS. Dopamin patří mezi katecholaminy. Je slabým agonistou jak alfa-, tak beta-adrenergických receptorů, avšak různé dopaminergní receptory zprostředkovávají odlišné odpovědi v různých periferních tkáních. Klasifikace dopaminergních receptorů do dvou kategorií byla modifikována identifikací dalších tří dodatečných receptorů. Dopaminergní receptory v CNS se označují jako D₁ a D₂. Receptory D₁A a D₅/D₁B patří do skupiny D₁, zatímco D₂S, D₂L, D₃ a D₄ patří do skupiny D₂ receptorů. V periferní tkáni jsou dopaminergní receptory klasifikovány jako DA₁ nebo DA₂ na základě své synaptické lokalizace. DA₂ receptory jsou lokalizovány v autonomních gangliích a na presynaptických neuronálních membránách, DA₁ zase v non-neuronálních periferních tkáních. Vztahy mezi centrálními a periferními dopaminergními receptory nejsou zcela jasné vzhledem k rozdílnostem v agonistických a antagonistických schopnostech. DA₁ receptory způsobují vazodilataci v renálním, mezenterálním, koronárním a cerebrálním cévním řečišti. DA₂ receptory inhibují transmissi vzruchů v sympatických gangliích, snižují uvolňování noradrenalinu v sympatických gangliích, snižují uvolňování prolaktinu z hypofýzy a aldosteronu z kůry nadledvin a evokují zvracení. Selektivními agonisty DA₂ receptorů jsou bromokryptin, lergotril a apomorfin. Dopamin plní úlohu neurotransmitéru hlavně v CNS. Je sice prekurzorem adrenalinu a noradrenalinu v sympatické tkáni a ve dření nadledvin, ale ve fyziologii CNS má nezávislé postavení. Uplatňuje se jako nezávislý endokrinní, parakrinní a autokrinní faktor. Na základě sledování periferních hladin prekurzoru dopaminu – dopa předpokládáme konverzi dopa na dopamin v non-neuronálních i neuronálních tkáních, včetně tkáni endokrinních, označovaných jako APUD buňky („amineprecursoruptake and decarboxylation“). V relaci k sexuálním funkcím je důležitá aktivita dopaminu v oblasti talamu a hypotalamu, zejména v mediální preoptické oblasti talamu a v nucleus paraventricularis. Sexuální aktivita je iniciována množstvím podnětů. Zrakové podněty jsou přijímány okcipitální oblastí mozku, dotykové přímo talamem, imaginativní podněty (představy, fantazie) mají svůj původ v limbickém systému. I u člověka jsou důležité čichové podněty, přijímané rinencefalem. Emocionální složka je důležitá pro vyladění všech podnětů do žádoucí harmonie.

Mediální preoptická oblast talamu má vysokou denzitu neuronů, koncentrujících androgeny, které hrají v sexualitě na úrovni CNS důležitou roli u muže i u ženy (Stárka, Andrologie 2003, Vinař, Postgraduální medicína 2004). Tato oblast má rozsáhlé propojení na limbický systém a na nižší automomní jádra mozkového kmene. Podobně nucleus paraventricularis integruje vstupující vjemy z vyšších center a obsahuje premotorické neurony, které přenáší vzruchy přímo do spinálních autonomních preganglionárních neuronů. Dopaminergní nervové dráhy nejsou specifické jen pro sexuální chování, ale odrážejí i roli dopaminu v regulaci kognitivních, integrativních a tzv. „reward“ procesů. Nicméně mnoho experimentálních a klinických údajů ukazuje, že dopamin, působící na D₂ receptory v nucleus paraventricularis hypotalamu, hraje důležitou úlohu v centrálním nervovém ovlivnění nejen erektoenních podnětů pro klitoris a penis. Dopaminergní systém se zdá být důležitým elementem v ovládní sexuálních funkcí a místem, kde lze velmi efektivně farmakologicky zesílit intenzitu přirozených erektilních signálů, které přichází během sexuální stimulace. Na rozdíl od inhibitorů 5. izoenzymu fosfodiesterázy (sildenafil, vardenafil, tadalafil = periferní kondicionéry pro kavernoční svalovinu) působí dopamin jako centrální kondicionér v oblasti CNS.

Zajímavou práci popisující klitoridální hemodynamické změny po podání apomorfinu před a po vibrační stimulaci u pacientek s orgasmickou dysfunkcí publikovali Bechara a Bertolinová v *The Journal of Sexual Medicine* (No. 2, 2004).

Naše kazuistika: vysokoškolsky vzdělaný pár, muž 32 let, žena 31 let, se snahou zlepšit kvalitu sexuálního života. Muž velmi profesionálně vytížený profesionálně i mimopracovně, pozoroval zhoršení chuti ke styku a z toho plynoucí problémy s erekcí mírného stupně. Pokles frekvence sexuální aktivity vedl k projevům nespokojenosti u partnerky, vyhledal proto pomoc lékaře. Po užití apomorfinu SL 3 mg (Uprima SL) nastalo výrazné zlepšení senzory sexuální podnětů a erekce, čehož si partnerka všimla. Při dalším styku (bez porady s lékařem) užíli lék oba – muž i žena. Žena spontánně udávala pocit výrazného zvýšení vnímavosti sexuálních pocitů, vyšší intenzitu orgasmu vedoucí k subjektivně velmi příjemné excitaci. Muž udával, že pokud si partnerka vezme před stykem tabletu apomorfinu SL 3 mg, je pro něj i při plné rigiditě penisu obtížnější vaginální imise, neboť labia maiora a vestibulum vaginae budou výrazně na objemu a on se „nemůže do partnerky dostat“.

Po stránce praktické terapie vyvstává nyní otázka možnosti léčby, protože lék se do ČR již nedováží. Účinnost na rigiditu penisu (17–20 %) nespĺnila očekávání výrobce, zejména ve srovnání s účinností inhibitorů PDE5 (účinnost na zlepšení rigidity penisu kolem 80 %). Uprima byla před 10 lety nesprávně uváděna na trh jako konkurenční lék PDE5i, ačkoli účinkuje na jiném principu. Je použitelná u mužů i u žen, mohla být uvedena jako lék pro pár. Lék neobstál v obchodních kritériích, kde je úspěch měřen množstvím prodaných tablet.

Do terapie jinými dopaminergními léky „off label“ se pravděpodobně pustí málo odvážných lékařů, zabývajících se sexuální medicínou. Pokud by byla možnost spolupráce s neurology, kteří s těmito léky mají zkušenosti (např. při léčbě Parkinsonovy choroby), bylo by to určitě pro některé pacienty přínosné.

MUDr. Vladimír Kubíček, CSc.

Centrum andrologické péče, U Tří lvů 4, 370 01 České Budějovice, kubicekmudr@iol.cz