



Małgorzata Sikorska-Wiśniewska¹, Michał Chmielewski¹, Monika Lichodziejewska-Niemierko^{1,2}

¹Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

²Zakład Medycyny Paliatywnej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Zespół niespokojnych nóg u chorej dializowanej otrzewnowo — opis przypadku

Restless legs syndrome in peritoneal dialysis patient — case study

ABSTRACT

Sleeping disorders, including restless legs syndrome (RLS), are a common problem in the general population as well as in dialyzed patients. RLS is a neurological disorder which is characterized by the urge to move the lower limbs, especially during rest. Complex pathomechanism of this disorder has not been fully elucidated, but it has been established that kid-

ney disease is associated with secondary RLS. This paper describes the patient on peritoneal dialysis who presented symptoms of RLS long before onset of kidney disease and completely disappeared after successful deceased-donor renal transplantation.

Forum Nefrol 2017, vol 10, no 2, 134–138

Key words: restless legs syndrome, sleeping disorders, chronic kidney disease, hemodialysis, peritoneal dialysis

WSTĘP

Zespół niespokojnych nóg (RLS, *restless legs syndrome*) to zaburzenie sensomotoryczne, które polega na przymusie poruszania kończynami dolnymi, szczególnie w czasie spoczynku. Pacjenci opisują je jako uczucie mrowienia lub drętwienie, przy czym wykonanie ruchu kończyną łagodzi nieprzyjemne doznanie. Występowanie RLS w populacji osób z chorobami nerek, w tym dializowanych, jest częstsze niż w populacji ogólnej. Skuteczne leczenie RLS jest bardzo ważne, zwłaszcza że zespół ten stanowi przyczynę nie tylko pogorszenia jakości życia, ale również zwiększonej chorobowości sercowo-naczyniowej i śmiertelności wśród chorych dializowanych [1, 2].

OPIS PRZYPADKU

Pacjentka 46-letnia, od ponad roku dializowana otrzewnowo metodą automatyczną,

obciążona kłębuszkowym zapaleniem nerek, została przyjęta do kliniki z powodu cech przewodnienia oraz duszności. W badaniu przedmiotowym z odchyłen obecne były uogólnione obrzęki oraz ściszenie szmeru pęcherzykowego do wysokości kąta łopatki po stronie prawej. W badaniu spektrometrii bioimpedancyjnej nadmiar wody określono na 5 kg. W okresie ostatnich kilkunastu miesięcy chorą kilkakrotnie hospitalizowano z powodu przewodnienia, pomimo zachowanej diurezy (około 2 l) i przeciętnej dobowej ultrafiltracji rzędu 1500–2000 ml. Pacjentka skarżyła się na trudne do opanowania pragnienie od czasu włączenia ropinirolu — leku dopaminergicznego zastosowanego z powodu objawów RLS. Wywiad objawów choroby, tj. dyskomfortu i przymusu poruszania kończynami w spoczynku, sięgał 17. roku życia chorej. Pacjentka nigdy nie była pod opieką neurologa; w celu zmniejszenia uczucia dyskomfortu w kończynach dolnych przyjmowała doraźnie leki z grupy niestero-

Adres do korespondencji:

lek. Małgorzata Sikorska-Wiśniewska
Klinika Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80–952 Gdańsk
tel.: 58 349 25 05, faks: 58 349 11 86
e-mail:
malgorzata.sikorska@gumed.edu.pl

idowych leków przeciwwzpalnych — bez większego efektu. Objawy uległy nasileniu w ciągu ostatnich 2 lat, wraz z postępem choroby nerek. Objawy RLS nie pozwalały chorej zasnąć, okresowe ruchy kończyn występowały również podczas snu. W wywiadzie rodzinnym podobne objawy zgłaszał ojciec pacjentki, poza tym w rodzinie nie występowały zaburzenia snu.

W wieku 44 lat chora rozpoczęła leczenie nerkozastępcze — najpierw hemodializą, a po kilku miesiącach z powodu braku dostępu naczyniowego metodę zmieniono na automatyczną dializę otrzewnową. W okresie dializoterapii obserwowano nasilenie objawów RLS. Zarówno podczas hemodializoterapii, jak i dializy otrzewnowej dolegliwości związane z RLS były równie intensywne i wpływały negatywnie na jakość życia chorej. Zalecono jej ograniczanie picia kawy, alkoholu i palenia tytoniu. Podczas dializoterapii systematycznie uzupełniano niedobór żelaza. Metody nefarmakologiczne stosowane przez chorą w domu (ćwiczenia, masaż, zimne i ciepłe kąpiele kończyn, masaż wibracyjny stóp) przynosiły jedynie krótkotrwałą ulgę w objawach. W leczeniu RLS stosowano gabapentynę i okresowo klonazepam, bez wyraźnej i długotrwałej poprawy. Wobec obserwowanych objawów depresji włączono mianserynę na noc, którą odstawiłno ze względu na nasilenie objawów RLS. Po włączeniu ropinirolu — agonisty receptorów dopaminergicznych — pacjentka odczuła znaczne zmniejszenie dolegliwości związanych z RLS, co znacząco poprawiło komfort jej snu i życia. Skutkiem ubocznym terapii była suchość w jamie ustnej, co powodowało polidypsję i nawracające epizody przewodnienia. Kilka miesięcy po wypisaniu chorej z kliniki kobieta przeszła pomyślnie zabieg przeszczepienia nerki od dawcy zmarłego. Po zabiegu objawy RLS stopniowo ustępowały i obecnie chora nie zgłasza dolegliwości o takim charakterze. Nie wymaga stosowania żadnych leków.

DYSKUSJA

Zespół niespokojnych nóg, inaczej zespół Wittmaacka-Ekboma, jest rozpoznawaną przez klinicystów jednostką chorobową, która polega na przymusowym poruszaniu kończynami, szczególnie w czasie spoczynku, najczęściej w nocy, spowodowanym uczuciem niepokoju i parestezjami pod postacią mrowienia, drętwienia i palenia. Po wykonaniu ruchu nieprzyjemne doznanie mija. W większości przypadków okresowe ruchy kończyn występu-

ją również w trakcie snu [3]. Zespół ten obniża nie tylko jakość snu, ale także szeroko pojętą jakość życia pacjenta [1]. W populacji ogólnej częstość tego zaburzenia waha się w przedziale 5–15% [4], mówi się jednak o znacznym niedoszacowaniu tych danych [5]. Zespół niespokojnych nóg stanowi częsty problem wśród pacjentów dializowanych. Jego rozpoznanie można ustalić na podstawie kryteriów diagnostycznych określonych przez *International RLS Study Group* (IRLSSG) [4]. Należą do nich: 1) przymus poruszania kończynami, który zazwyczaj jest związany z parestezjami lub dyzestezjami; 2) pojawianie się lub nasilenie objawów w spoczynku; 3) łagodzenie objawów przez ruch; 4) nasilenie objawów wieczorem lub w nocy. Obecność wszystkich czterech kryteriów sprawia, że rozpoznanie RLS jest bardzo prawdopodobne.

Dokładny patomechanizm i patofizjologia RLS pozostają nieznane, jednak badania wskazują, że etiologia choroby ma związek z zaburzeniem metabolizmu dopaminy. Hipotezę tę wysunięto po uzyskaniu pozytywnych wyników leczenia RLS przy użyciu lewodopy, co świadczy o udziale układu pozapiramidowego w patogenezie choroby [6]. Postuluje się, że w przebiegu RLS zmniejsza się liczba receptorów D2 w układzie pozapiramidowym [7], co może tłumaczyć fakt, że RLS niejednokrotnie poprzedza wystąpienie choroby Parkinsona [8]. Kolejną przyczynę RLS upatruje się w zachwianej gospodarce żelazowej [9]. Do rozwoju choroby predysponuje niedobór żelaza, które bierze udział w metabolizmie dopaminy. Na jego rolę w etiopatogenezie tego zaburzenia wskazują nie tylko pozytywne rezultaty leczenia RLS preparatami żelaza, ale również wyniki badań rezonansem magnetycznym potwierdzające obniżoną ilość żelaza w istocie czarnej [3].

Zespół niespokojnych nóg może mieć charakter pierwotny, o niejasnej etiologii, lub wtórny, który współlistnieje z innymi chorobami przewlekłymi. W idiopatycznym RLS znaczącą rolę odgrywają skłonności genetyczne. Podejrzuje się, że dziedziczenie ma charakter autosomalny dominujący. Wtórny RLS towarzyszy różnym chorobom przewlekłym, w tym przewlekłej chorobie nerek (CKD, *chronic kidney disease*). Zespół ten występuje u pacjentów z CKD leczonych zachowawczo, jednak jego częstość jest znacznie wyższa wśród osób dializowanych. Dokładny związek między występowaniem RLS a CKD nadal nie został wyjaśniony. Postuluje się, że niewydolność nerek

▶▶Zespół niespokojnych nóg stanowi częsty problem wśród pacjentów dializowanych◀◀

▶▶Etiologia choroby ma związek z zaburzeniem metabolizmu dopaminy◀◀

▶▶Wtórny RLS towarzyszy różnym chorobom przewlekłym, w tym przewlekłej chorobie nerek◀◀

►► Również u pacjentów dializowanych, którzy deklarowali mniejszą aktywność fizyczną, częściej występowały objawy tej choroby ◀◀

wyzwała genetyczną skłonność do RLS [10]. Winkelman i wsp. zaobserwowali, że historia rodzinna RLS jest częstsza wśród pacjentów z idiopatycznym RLS w porównaniu z pacjentami z RLS obciążonymi chorobą nerek [11]. Według niektórych doniesień RLS może wyzwolić sama neuropatia obwodowa spowodowana niewydolnością nerek [12]. Do czynników ryzyka zalicza się również starszy wiek, otyłość, płeć żeńską, używki, takie jak kawa, alkohol i tytoń [3]. Objawy RLS mogą nasilać niektóre leki, takie jak trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, sole litu czy antagonisty receptorów dopaminowych [3]. Częstość występowania RLS u chorych leczonych nerkozastępczo ocenia się w zależności od źródła oraz przyjętych kryteriów na 20–25% [10, 13] — jest znacznie większa niż w populacji ogólnej. Większość badań wskazuje, że metoda dializy nie ma wpływu na częstość tej choroby — zarówno pacjenci hemodializowani, jak i dializowani otrzewnowo charakteryzują się chorobowością na tym samym poziomie [10]. Istnieją doniesienia wskazujące na częstsze występowanie RLS w populacji osób dializowanych otrzewnowo niż hemodializowanych. Podejrzewa się, że mogą się do tego przyczyniać hiperfosfatemia i hipokaliemia, do której tendencję mają osoby dializowane otrzewnowo [14]. Lasso i wsp. wykazali większą częstość występowania RLS wśród chorych leczonych metodą ADO w porównaniu z osobami leczonych metodą CADO i hemodializowanych, dodatkową przyczynę może zaś stanowić nocny tryb dializ [15]. Z kolei Naini i wsp. stwierdzili, że hemodializoterapia i otyłość wiązały się z większym ryzykiem występowania RLS [16].

W populacji ogólnej niski poziom aktywności fizycznej jest powiązany z częstszym występowaniem zaburzeń snu, w tym RLS [17]. Również u pacjentów dializowanych, którzy deklarowali mniejszą aktywność fizyczną, częściej występowały objawy tej choroby [18]. W małych kontrolowanych badaniach randomizowanych w populacji ogólnej wysiłek o umiarkowanej intensywności łagodził objawy zarówno bezsenności, jak i RLS [19]. Przypuszczalne wytłumaczenie tej zależności stanowią poprawa w zakresie termoregulacji organizmu i wazodylatacji oraz modyfikacja uwalnianych neurotransmiterów [18]. Uważa się, że ćwiczenia fizyczne, powodując utratę ciepła, mogą wyzwalać sen [20]. Wazodylatacja zmniejsza symptomy RLS poprzez zwiększenie dopływu krwi do kończyn dolnych [21].

Istnieją badania, które przemawiają za tym, że zaburzenia snu u osób hemodializowanych mogą być wskaźnikiem słabej adekwatności dializoterapii [22], jednak nie wszystkie prace potwierdzają tę obserwację [23]. W badaniu obejmującym pacjentów dializowanych otrzewnowo leczenie dializami otrzewnowymi, lepiej eliminujące cząsteczki o średniej wielkości, nie zmniejszało częstości występowania RLS [10].

Ustalenie rozpoznania RLS opiera się przede wszystkim na wywiadzie lekarskim oraz badaniu przedmiotowym. Przy pomocy badań laboratoryjnych należy wykluczyć RLS wtórny do niedoboru żelaza, kwasu foliowego, witaminy B12 czy magnezu. Objawy RLS mogą też powodować polineuropatia cukrzycowa, choroby tarczycy, reumatoidalne zapalenie stawów oraz inne schorzenia neurologiczne. Badanie neurologiczne jest niezbędne w celu wykluczenia innych schorzeń neurologicznych, takich jak ataksja mózgowo-rdzeniowa, choroba Parkinsona czy zespoły korzeniowe.

Zespół niespokojnych nóg wymaga leczenia nie tylko ze względu na to, że pogarsza jakość snu i życia, ale również dlatego, że przyczynia się do zwiększonej śmiertelności oraz wcześniejszego zaprzestania dializoterapii, co wykazali Unruh i wsp. w swoim badaniu obejmującym 894 pacjentów dializowanych [1]. W niewielkim badaniu prospektywnym obserwacyjnym obejmującym 100 chorych dializowanych (okres obserwacji: 18 miesięcy) La Manna i wsp. wykazali, że natężenie objawów RLS wiąże się również z większym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych. Śmiertelność w grupie o niższym natężeniu objawów RLS wynosiła 23,8,6% w porównaniu z 55,6% wśród pacjentów z nasilonym RLS ($p = 0,014$) [2].

Leczenie RLS można podzielić na farmakologiczne oraz nefarmakologiczne. Wydaje się, że w przypadku RLS o niewielkim nasileniu objawów terapię należy rozpocząć od zalecenia zwiększenia wysiłku fizycznego u pacjentów, u których jest to możliwe. Brakuje dokładnych zaleceń co do rodzaju oraz czasu trwania aktywności. Zaleca się też precyzyjne dobranie czasu dializy, leczenie niedokrwistości, niedoboru żelaza, unikanie leków nasilających objawy (przede wszystkim inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny), a także kofeiny i innych używek. Jako leki pierwszego rzutu u chorych dializowanych Perl i wsp. wskazują agonistów dopaminergicznych. W przypadku nieustąpienia dolegliwości zalecają kolejno włączenie lewodopy oraz terapię adiuwantową gabapentyną [22]. Lewodopę stosuje się obecnie coraz

rzadziej ze względu na ryzyko augmentacji, czyli wcześniejsze i bardziej nasilone występowanie objawów w ciągu dnia. Patomechanizm tego powikłania nie jest znany. Niektórzy autorzy zalecają rozpoczęcie terapii od ligandów $\alpha 2$ - δ kanału wapniowego, takich jak gabapentyna, w celu prewencji augmentacji [24]. Wytyczne leczenia RLS według *American Academy of Sleep Medicine* z 2012 roku wskazują jako leczenie standardowe stosowanie pramipeksolu i ropinirolu (agoniści receptorów dopaminergicznych). Leczenie, szczególnie agonistami dopaminy, mimo że skuteczne, często jest ograniczone poprzez liczne działania niepożądane. Giannaki i wsp. postulują, że połączenie wysiłku fizycznego z farmakoterapią może zmniejszyć zapotrzebowanie na leki dopaminergiczne [25]. U osób z obniżonym stężeniem ferrytyny (< 50 ng/ml) powinno się rozważyć suplementację żelaza [26]. Inne leki, które należy brać pod uwagę w leczeniu RLS, o niższym stopniu rekomendacji to lewodopa z inhibitorem dekarboksylazy, słabe opiody, np. kodeina, podawane przez krótki czas benzodiazepiny oraz inne leki przeciwpadaczkowe, jak karbamazepina czy pregabalina. Aż 65% chorych na RLS korzysta z alternatywnych metod leczenia, spośród których do najpopularniejszych zalicza się akupunkturę, masaż, jogę, medytację i inne techniki relaksacyjne. W Japonii opisano korzystny efekt działania preparatu ziołowego Yokukansan [27]. *American Academy of Sleep Medicine* wyraźnie podkreśla jednak, że metody te nie mogą być

zalecane w leczeniu RLS ze względu na brak dowodów klinicznych na ich skuteczność [28].

Objawy RLS wtórnego do przewlekłej choroby nerek ustępują po kilku tygodniach od skutecznej transplantacji [29]. Pod uwagę bierze się efekt wyrównania zaburzeń metabolicznych, ale również wpływ kortykosteroidów, których pozytywne działanie w RLS wykazano u niektórych chorych [30].

Podsumowując, optymalna opieka nad chorymi dializowanymi otrzewnowo powinna obejmować rozpoznanie oraz odpowiednie leczenie RLS jako czynnika ryzyka zwiększonej śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Skuteczna diagnoza oraz wprowadzenie odpowiedniej terapii zwiększają szansę na poprawę komfortu życia i jakości snu. U pacjentów, u których jest to możliwe, leczenie farmakologiczne powinno być wspomagane zwiększeniem aktywności fizycznej. Pozwala to na zmniejszenie dawek leków, a tym samym ograniczenie możliwych działań niepożądanych. U chorych dializowanych szczególną uwagę należy zwrócić na leczenie niedokrwistości i hiperfosfatemii, tak częstych w tej grupie pacjentów. Najskuteczniejszym leczeniem RLS wtórnego do przewlekłej choroby nerek jest prawdopodobnie transplantacja (w tym być może leczenie immunosupresyjne i steroidoterapia), która u opisanej pacjentki przyniosła zdumiewający efekt, mimo że ze względu na historię rodzinną chorej oraz wczesny początek RLS schorzenie to prawdopodobnie ma charakter pierwotny.

▶▶ Objawy RLS wtórnego do przewlekłej choroby nerek ustępują po kilku tygodniach od skutecznej transplantacji ◀◀

▶▶ U osób z obniżonym stężeniem ferrytyny (< 50 ng/ml) powinno się rozważyć suplementację żelaza ◀◀

STRESZCZENIE

Zaburzenia snu, w tym zespół niespokojnych nóg (RLS), to częsty problem zarówno wśród osób zdrowych, jak i dializowanych. Zespół niespokojnych nóg jest schorzeniem neurologicznym, które polega na uczuciu przymusu poruszania kończynami dolnymi, szczególnie w czasie spoczynku. Złożony patomechanizm tego schorzenia nie został w pełni wyjaśniony, jednak wiadomo, że wtórną postacią

choroby może wywołać choroba nerek. W niniejszym artykule przedstawiono przykład dializowanej otrzewnowo pacjentki, u której objawy choroby pojawiły się przed wystąpieniem choroby nerek, a ustąpiły całkowicie po skutecznej transplantacji od dawcy zmarłego.

Forum Nefrol 2017, tom 10, nr 2, 134–138

Słowa kluczowe: zespół niespokojnych nóg, zaburzenia snu, przewlekła choroba nerek, hemodializa, dializa otrzewnowa

1. Unruh M.L., Levey A.S., D'Ambrosio C. i wsp. Restless legs symptoms among incident dialysis patients: association with lower quality of life and shorter survival. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 43: 900–909.
2. La Manna G., Piza F., Persici E. i wsp. 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.
3. Kryszkowski W., Florkowski A., Bobińska K., Gatecki P. Zespół niespokojnych nóg. *Psychiatr. Pol.* 2010; 44: 235–243.
4. Allen R.P., Picchiotti D., Hening W.A. i wsp. 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.

Piśmiennictwo

5. Hening W., Walters A.S., Allen R.P. i wsp. 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; 5: 237–246.
6. Akpinar S. Restless legs syndrome treatment with dopaminergic drugs. *Clin. Neuropharmacol.* 1987; 10: 69–79.
7. Connor J.R., Wang X.S., Allen R.P. i wsp. Altered dopaminergic profile in the putamen and substantia nigra in restless leg syndrome. *Brain* 2009; 132: 2403–2412.
8. Wong J.C., Li Y., Schwarzschild M.A. i wsp. Restless legs syndrome: an early clinical feature of Parkinson disease in men. *Sleep* 2014; 37: 369–372.
9. Earley C.J., Connor J., Garcia-Borreguero D. i wsp. Altered brain iron homeostasis and dopaminergic function in Restless Legs Syndrome (Willis-Ekbom Disease). *Sleep Med.* 2014; 15: 1288–1301.
10. Nałogowska-Głońska K., Grzeszczak W., Dwornicki M., Żukowska-Szczechowska E. Występowanie zespołu niespokojnych nóg u chorych na cukrzycę z przewlekłą niewydolnością nerek leczonych nerkozastępczo — doniesienie wstępne. *Diab. Dośw. Klin.* 2003; 3: 163–167.
11. Winkelmann J., Wetter T.C., Collado-Seidel V. i wsp. Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients. *Sleep* 2000; 23: 597–602.
12. Merlino G., Valente M., Serafini A., Gigli G.L. Restless legs syndrome: diagnosis, epidemiology, classification and consequences. *Neurol. Sci.* 2007; 28 (supl. 1): S37–S46.
13. Winkelmann J.W., Chertow G.M., Lazarus J.M. Restless legs syndrome in end-stage renal disease. *Am. J. Kidney Dis.* 1996; 28: 372–378.
14. Al-Jahdali H. A comparison of sleep disturbances and sleep apnea in patients on hemodialysis and chronic peritoneal dialysis. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2011; 22: 922–930.
15. Lusso R.L., Minhoto G.R., Riella M.C. Sleep disorders in patients with end-stage renal disease undergoing dialysis: comparison between hemodialysis, continuous ambulatory peritoneal dialysis and automated peritoneal dialysis. *Int. Urol. Nephrol.* 2015; 47: 369–375.
16. Naini A.E., Masoumi M., Mortazavi M. i wsp. Restless legs syndrome in patients on maintenance hemodialysis and peritoneal dialysis. *Journal of Research in Medical Sciences* 2012; nr specjalny (2); dostępne na: <http://www.jrms.mui.ac.ir/index.php/jrms/article/view/8226>.
17. Phillips B., Young T., Finn L. i wsp. Epidemiology of restless legs symptoms in adults. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 2137–2141.
18. Anand S., Johansen K.L., Grimes B. i wsp. Physical activity and self-reported symptoms of insomnia, restless legs syndrome, and depression: the comprehensive dialysis study. *Hemodial. Int.* 2013; 17: 50–58.
19. Aukerman M.M., Aukerman D., Bayard M. i wsp. Exercise and restless legs syndrome: a randomized controlled trial. *J. Am. Board Fam. Med.* 2006; 19: 487–493.
20. Driver H.S., Taylor S.R. Exercise and sleep. *Sleep Med. Rev.* 2000; 4: 387–402.
21. Mitchell U.H. Non-drug-related aspect of treating Ekbom disease, formerly known as restless legs syndrome. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2011; 7: 251–257.
22. Perl J., Unruh M.L., Chan C.T. Sleep disorders in end-stage renal disease: “Markers of inadequate dialysis”? *Kidney Int.* 2006; 70: 1687–1693.
23. Merlino G., Lorenzut S., Romano G. i wsp. Restless legs syndrome in dialysis patients: a comparison between hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Neurol. Sci.* 2012; 33: 1311–1318.
24. Garcia-Borreguero D., Silber M.H., Winkelmann J.W. i wsp. 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, EURLSSG, and the RLS-foundation. *Sleep Med.* 2016; 21: 1–11.
25. Giannaki C.D., Sakkas G.K., Karatzaferi C. i wsp. Combination of exercise training and dopamine agonists in patients with RLS on dialysis: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *ASAIO J.* 2015; 61: 738–741.
26. Bega D., Malkani R. Alternative treatment of restless legs syndrome: an overview of the evidence for mind-body interventions, lifestyle interventions, and nutraceuticals. *Sleep Med.* 2016; 17: 99–105.
27. Shinno H., Yamanaka M., Ishikawa I. i wsp. Successful treatment of restless legs syndrome with the herbal prescription Yokukansan. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2010; 34: 252–253.
28. Aurora R.N., Kristo D.A., Bista S.R. i wsp. The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in adults — an update for 2012: practice parameters with an evidence-based systematic review and meta-analysis: an American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *Sleep* 2012; 35: 1039–1062.
29. Kavanagh D., Siddiqui S., Geddes C.C. Restless legs syndrome in patients on dialysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 43: 763–771.
30. Osofrot N.S., Smith I.E. Oral glucocorticosteroids: effective in a case of restless legs syndrome resistant to other therapies. *Sleep Med.* 2010; 11: 596.