

SINDROM NEMIRNIH NOG - KLINIČNI PRIMER IZ PRAKSE

RESTLESS LEGS SYNDROME - CLINICAL CASE

AVTOR / AUTHOR:

Maja Petre, mag. farm., spec.

Univerzitetni klinični center Maribor,
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: maja.petre@ukc-mb.si

POVZETEK

Sindrom nemirnih nog je pogosta nevrološka senzomotorična motnja, ki sili bolnika k premikanju nog. Spremljajo jo neprijetni občutki v nogah. Simptomi se pojavijo ali poslabšajo v mirovanju, so najresnejši ponoči in se omilijo z gibanjem. Prispevek prikazuje primer bolnice s hudim sindromom nemirnih nog in z ugotovljenim sočasnim pomanjkanjem feritina v serumu. Opisuje odziv na zdravljenje s pramipeksolom in možnosti ne-farmakološkega zdravljenja.

KLJUČNE BESEDE:

sindrom nemirnih nog, klinični primer, dopaminski agonisti, feritin, poslabšanje simptomov

POVZETEK

Restless Legs Syndrome is a common sensory motor neurological disorder that is characterized by an urge to move legs. It is accompanied by unpleasant sensations in legs. The symptoms are engendered or worsened by rest, are most severe at night and relieved by movement. The article presents the case of a patient with severe Restless Legs Syndrome, with associated low ferritin serum levels. It describes the response to treatment with pramipexole and non-pharmacological treatment options.

KLJUČNE BESEDE:

Restless Legs Syndrome, clinical-case, dopamine agonists, ferritin, augmentation

1 UVOD

Sindrom nemirnih nog (SNN) je nevrološka senzomotorična motnja, ki jo opišemo s 4. diagnostičnimi kriteriji:

- Siljenje k premikanju nog, ki ga spremljajo neprijetni občutki v nogah. Včasih potreba po premikanju nog ni povezana z neprijetnimi občutki v nogah. Občasno se lahko neprijetni občutki razširijo tudi v roke ali druge dele telesa.
- Neprijetni občutki in siljenje k premikanju nog se pojavljajo ali poslabšujejo v mirovanju, ob sedenju ali počivanju.

- Neprijetni občutki in siljenje k premikanju nog delno ali popolnoma izginejo ob telesni dejavnosti vsaj za obdobje, ko le ta poteka.
- Neprijetni občutki in siljenje k premikanju nog se poslabšajo zvečer [1].

Čeprav so zgoraj naštetih kriterijih ključni za diagnozo SNN, si lahko z dodatnimi kliničnimi značilnostmi podkrepimo diagnozo. To so pozitivna družinska anamneza SNN (oseba z idiopatsko obliko SNN ima 3-6 x večjo verjetnost, da ima tudi sorodnik v prvem kolenu to motnjo kot oseba brez SNN), pozitiven odziv na zdravljenje z dopaminskimi



agonisti ter periodični gibi v spanju (PGS), ki se pojavljajo kar pri 85 % bolnikov s SNN [1].

Prevalenca te motnje se glede na različne raziskave giblje med 5 % do 15 % v zahodnih državah, z nekoliko nižjo prevalenco v azijskih državah [2]. S starostjo narašča (največja prevalenca je v starosti med 50 in 69 let) in je pogostejša pri ženskah [3]. Sekundarna oblika te bolezni se pojavi običajno kasneje v življenju in predstavlja diagnostični izziv, še posebej ob sočasnih nevroloških motnjah, ki posnemajo simptome SNN. Razlogi za sekundarno SNN so lahko: nosečnost, pomanjkanje feritina, venska insuficienca, multipla skleroza, parkinsonizem, revmatoidni artritis, diabetes, polinevropatije, prekomerno uživanje alkohola, kave in čokolade, pomanjkanje vitaminov, spinalna stenoza, lumbosakralna radikulopatija, hipoglikemija, hipotiroidizem, debelost, zdravila (triciklični antidepresivi, SSRI antidepresivi, antiepileptiki, beta blokatorji, litij, sulpirid) [4].

2 PRIKAZ PRIMERA

32-letna ženska je obiskala osebnega zdravnika zaradi težav z neprijetnimi občutki v nogah, ki jih opaža že več let, zadnjih nekaj let, predvsem po rojstvu dveh otrok pa opaža izrazito poslabšanje simptomov. Neprijetni občutki so se začeli pojavljati vsak dan, pogosto že čez dan. Sicer je zdrava. Neprijetne občutke v nogah opiše kot zelo moteče. Ko se pojavijo, si pomaga s premikanjem nog v obliki ekstenzije v gležnju. Takrat ji pomaga, da vstane in postane fizično aktivna. Dokler telesa ne prebudi, ne more zaspati.

Zaradi težav ima občutek, da je kronično neprespana, 1-2 x na noč se prebudi. Moti jo predvsem, da zvečer ne more opravljati sedečega dela, saj s tem izzove simptome.

Osebni zdravnik žensko napoti k specialistu nevrologu, ki diagnosticira SNN in bolnici predpiše pramipeksol. Svetuje ji intermitentno jemanje- torej po potrebi, začne naj z odmerkom 0,044mg, ki naj ga vzame, ko oceni, da bi ga v naslednjih urah potrebovala (npr. ob obisku predstave, ob daljšem sedenju zaradi potovanja...). Obenem opravi laboratorijske preiskave (kompletno krvno sliko in biokemijske preiskave), kjer izstopajo le: K-trombociti=123 x10⁹/L, AST=0,98 µkat/L, s-feritin=9 µg/L.

Bolnica je nato poskusila z jemanjem pramipeksola ob situacijah, kot ji je bilo priporočeno. Opažala je zaspanost, kar jo je pogosto oviralo. Ker so se simptomi pojavljali vsak dan, je začela z rednim jemanjem zdravila. Čez približno 2 meseca je opazila, da ji odmerek pramipeksola več ne zadošča ter da so se začeli simptomi pojavljati že tekom dneva in da se neprijetni občutki občasno širijo tudi v roke. Odločila se je, da začasno preneha z jemanjem zdravila, saj ni imelo več pravega učinka.

3 RAZPRAVA

Cilj pri zdravljenju SNN je zmanjšanje resnosti in pogostosti simptomov, ki posledično vodijo v izboljšanje kvalitete spanja, zmanjšanje zaspanosti čez dan ter splošnega izboljšanja kvalitete življenja [5]. V veliki raziskavi REST so prikazali, da so bolniki s SNN svojo kvaliteto življenja opisali

Preglednica 1: Pregled rezultatov meta-analiz glede na IRLS točkovnik za določene učinkovine [9, 11].

Table 1: Results of meta-analysis of IRLS Severity scale scores in medication subgroups [9, 11].

Učinkovina	Število RCT	Ocenjena kvaliteta meta-analize	Število bolnikov (učinkovina/placebo)	PR v IRLS točkovniku (95% interval zaupanja)
pramipeksol	7	visoka	755/643	-6,73 (-8,49 do -4,96)
ropinorol	5	visoka	465/471	-3,99 (-5,97 do -2,01)
rotigotin	5	visoka	344/300	-7,02 (-8,40 do -5,64)
gabapentin	2	nizka	32/32	-9,70 (-7,40 do -12,00)
pregabalin	2	nizka	110/38	-4,90 (-0,70 do -9,10)
oksikodon	1	nizka	132/144	-8,15 (5,46 do -10,85)

Legenda: PR=povprečna razlika, RCT= randomizirana kontrolirana raziskava

podobno, kot jo opišejo bolniki z resnimi kroničnimi boleznimi, kot sta sladkorna bolezen tipa 2 ali depresija [2]. Prav tako so ugotovili, da se več kot 60 % bolnikov s SNN zbudi vsaj 3 x na noč in skoraj 70 % bolnikov potrebuje več kot 30 minut, da zaspi [6].

Resnost simptomov lahko ocenjujemo s pomočjo validirane vprašalnika (IRLS), ki sestoji iz 10 vprašanj bolniku. Simptome razdeli na blage (1-10 točk), zmerne (11 - 20 točk), hude (21 - 30 točk) ter zelo hude (31 - 40 točk) [7, 8].

Bolnica je svoje simptome opisala kot hude (IRLS=25), zato je v skladu s priporočili prejela dopaminski agonist, na katerega se je pozitivno odzvala [9, 10].

V Sloveniji so za indikacijo SNN registrirani naslednji dopaminski agonisti: pramipeksol in ropinorol v obliki tablet ter rotigotin v obliki transdermalnih obližev. Uporaba teh učinkovin kot prvi izbor zdravljenja SNN ter za refraktorno obliko SNN je dobro podprta s kontroliranimi raziskavami [5].

Glavni pokazatelj učinkovitosti zdravila za lajšanje simptomov SNN je, za koliko uspe zmanjšati simptome bolnika, vrednotene preko IRLS točkovnika. V preglednici so prikazane meta-analize za posamezne učinkovine, ki se uporabljajo v praksi za zdravljenje SNN [9, 11].

Ostale farmakološke možnosti zdravljenja so še:

- **levodopa/karbidopa:** primerna je le za intermitentne simptome zaradi visokega tveganja za poslabšanje simptomov (ang. augmentation). Ima kratek čas delovanja, zato je pogosto potreben dodaten odmerek v drugi polovici noči. V klinični praksi je v določenih državah še vedno zdravilo prvega izbora, večinoma pa se uporablja kot diagnostični test za dokaz SNN [5, 10].
- **benzodiazepini (klonazepam):** za učinkovitost teh zdravil obstaja malo dokazov. Obstajata le 2 randomizirani

kontrolirani raziskavi z majhnim številom bolnikov s kontradiktornimi rezultati, zato se ta zdravila ne priporočajo, oziroma se dopuščajo kot dodatna terapija za zdravljenje SNN [9, 10].

- **opioidi:** za to skupino zdravil obstaja malo dokazov za učinkovitost zdravljenja SNN. Tveganja povezana z uporabo so zloraba, pogosti neželeni učinki pa so zaprtje in slabost. V literaturi obstaja nekaj podatkov za tramadol, kodein, metadon in oksikodon [4].

Pri bolnici je ob uporabi pramipeksola prišlo do pojavnosti. Gre za zelo pogost neželeni učinek zdravila.

Meta-analize, ki so preučevale neželene učinke dopaminskih agonistov, so pokazale, da so bolniki, ki so jemali dopaminske agoniste, pogosteje opustili zdravljenje kot tisti, ki so jemali placebo (preglednica 2). Ob analizi posameznih učinkovin je bil značilen porast opustitev dokazan pri ropinorolu, ne pa tudi pri pramipeksolu in rotigotinu. Dopaminski agonisti kot celota so značilno povečali tveganje za slabost, omotičnost, zaspanost in utrujenost ter neznačilno za glavobol. Ob ločeni analizi se je pokazalo, da pramipeksol značilno poviša tveganje za slabost, ropinorol pa za slabost, omotičnost, utrujenost in zaspanost [12].

Pri rotigotinu so se naštetih neželeni učinki z izjemo glavobola redkeje pojavljali kot v skupini s placebom, zato bi lahko predstavljal alternativo za bolnico, v kolikor bi jo zaspanost zelo ovirala pri dnevnih aktivnostih. Pri rotigotinu se namreč zaspanost pojavlja redkeje (1 - 10 %) kot pri pramipeksolu (10-100 %).

Pri bolnici je po nekaj mesečni uporabi prišlo do poslabšanja simptomov (ang. augmentation).

Gre za pojav, ko se simptomi začno pojavljati že v zgodnjih večernih urah ali celo popoldan, simptomi so izrazitejši kot

Preglednica 2: Neželeni učinki dopaminskih agonistov [12]

Table 2: Adverse Events of Dopamine agonists [12]

Učinkovine	Opustitev zaradi NU RR (95 % IZ)	Glavobol RR (95 % IZ)	Slabost RR (95 % IZ)	Omotičnost RR (95% IZ)	Zaspanost RR (95 % IZ)	Utrujenost RR (95 % IZ)
DA	1,35 (1,00-1,81)*	1,20 (0,98-1,47)	3,25 (2,36-4,48)*	1,47 (1,02-2,13)*	1,94 (1,45-2,61)*	1,37 (1,01-1,86)*
pramipeksol	1,15 (0,49-2,69)	0,99 (0,64-1,54)	2,68 (1,51-4,76)*	1,03 (0,51-2,07)	1,55 (0,75-3,20)	1,09 (0,64-1,85)
ropinorol	1,49 (1,06-2,10)*	1,21 (0,95-1,54)	3,95 (2,76-5,66)*	1,72 (1,13-2,62)*	2,03 (1,47-2,80)*	1,72 (1,18-2,68)*
rotigotin	0,46 (0,08-2,58)	1,34 (0,54-3,33)	0,82 (0,16-4,24)	0,58 (0,19-1,73)	NP	0,78 (0,32-1,92)

*Legenda: DA=dopaminski agonisti, NU=neželeni učinki, RR=relativno tveganje, IZ=interval zaupanja, NP= ni podatka, *=p<0,05.*

pred zdravljenjem (kar pojav loči od razvoja tolerance in jutranjega povratnega učinka) in se lahko širijo na druge okončine. Je glavni in najbolj zaskrbljujoč neželeni učinek zdravljenja ob dolgotrajnem dopaminergičnem zdravljenju [13].

Pojav so prvič opisali leta 1996 v povezavi z dolgotrajno uporabo levodope / karbidope pri 73 % bolnikih z SNN [14]. Pri novejših dopaminskih agonistih so raziskave pokazale nižji odstotek pojavnosti. Prav tako so pokazale, da gre za progresivno obliko pojava, zato so potrebne dolgotrajne raziskave [13]. Pri pramipeksolu so na primer po 12. mesecih ugotavljali 20 % pojavnost, po 30 mesecih pa že 33 % pojavnost [15]. Pri ropinorolu so po 52-tedenski študiji poročali o 2,3 % pojavnosti, pri transdermalni obliki rotigotina pa v 12-mesečni raziskavi o 9,7 % pojavnosti, pri čemer je bilo 2,9 % klinično pomembne oblike [13, 16].

Za preprečitev tega pojava se priporoča:

- vzdrževati čim nižje odmerke dopaminskih agonistov. Raziskave so namreč pokazale od odmerka odvisno povečanje pojavnosti.
- spremljanje serumskih koncentracij feritina. Znano je, da so koncentracije feritina < 50 µg/l lahko povezane s pojavom sekundarne oblike SNN, zato se vedno priporoča pomeriti koncentracijo feritina ob postavitvi diagnoze. Prav tako lahko pride do znižanja serumskega feritina med zdravljenjem, zato se priporoča ob poslabšanju simptomov serumski feritin ponovno pomeriti. V raziskavi, ki je preučevala vpliv feritina so ugotovili značilno nižje vrednosti feritina pri bolnikih s SNN, pri katerih je prišlo do opisanega poslabšanja simptomov. Zato se priporoča pri vseh bolnikih z SNN, ki imajo vrednost feritina < 50 µg/l, nadomeščati železo, v prvi vrsti peroralno v odmerku 300 mg železovega sulfata (ali druge oblike v ekvivalentnem odmerku) 3 x dnevno, dokler serumski feritin ne poraste nad 50 µg/l. V primeru ne prenašanja peroralne oblike se priporoča intravensko nadomeščanje. Po drugi strani pa ameriška in evropska priporočila zdravljenje SNN z železom obravnavajo le kot možnost zdravljenja in ne kot standard zdravljenja ter navajajo, da se nadomeščanje železa v primerjavi s placebom ni izkazalo kot bolj učinkovito, izjemoma pri bolnikih s pomanjkanjem železa ali ob rezistentni obliki SNN, pri čemer so dokazi slabše kvalitete [9, 17].
- Pomembno je pristopiti tudi k ne-farmakološkim ukrepom in preveriti, ali morda bolnik ne prejema zdravil, ki lahko poslabšajo simptome SNN [5, 13].

Če se razvije klinično pomembno hudo poslabšanje simptomov, se ob terapiji z levodopo/karbidopo priporoča preiti na dopaminski agonist. Ob terapiji z dopaminskim agonistom se priporoča začasen prehod na drugo skupino zdravil (gabapentin, pregabalin, opioidi) ali uporabo kombinirane terapije (opioid ali gabapentin+ zelo nizki odmerki dopaminskega agonista) [13].

Vsa priporočila za zdravljenje SNN poudarjajo veliko pozornosti tudi **ne-farmakološkim ukrepom** (na primer dobra higiena spanja, zmerna telesna aktivnost, izogibanje kofeinu, nikotinu in alkoholu), čeprav ni zadostnih dokazov za njihovo učinkovitost [9, 10]. Problem je predvsem v tem, da je malo kvalitetnih randomiziranih kontroliranih raziskav na majhnem številu preiskovancev.

Primer takšne raziskave je 12 tedenski 30-minutni aerobni trening pri 40-60 % na starost prilagojeni maksimalni srčni frekvenci 3-krat tedensko. 11 bolnikov s SNN je bilo v testni skupini in 17 v kontrolni. Po 12. tednih je imela testna skupina statistično značilno ($p=0,001$) izboljšanje simptomov po IRLS točkovniku za 3,75 točke v primerjavi z kontrolno skupino [18].

4 SKLEP

Pri opisanem primeru bolnice gre za hudo obliko sindroma nemirnih nog, ki vpliva na kvaliteto njenega življenja. Zato je zdravljenje simptomov SNN upravičeno. Priporočeno bi bilo nadomeščanje železa do vrednosti serumskega feritina nad 50 µg/l ter upoštevanje ne-farmakoloških ukrepov. Če obstoječi ukrepi ne bi omilili simptomov, bi bilo smiselno ponovno uvesti zdravljenje z dopaminskim agonistom. Zaradi težav z zaspanostjo ter pojavom poslabšanja simptomov (ang. augmentation) ob uporabi pramipeksola, bi lahko razmislili o uporabi transdermalne oblike rotigotina.

<p>Have the patient rate his/her symptoms for the following ten questions. The patient and not the examiner should make the ratings, but the examiner should be available to clarify any misunderstandings the patient may have about questions. The examiner should mark the patient's answers on the form.</p>	
<p>In the past week ... (1) Overall, how would you rate the <u>RLS discomfort in your legs or arms</u>? <input type="checkbox"/> (4) Very severe <input type="checkbox"/> (3) Severe <input type="checkbox"/> (2) Moderate <input type="checkbox"/> (1) Mild <input type="checkbox"/> (0) None</p>	<p>In the past week ... (6) How severe was <u>your RLS as a whole</u>? <input type="checkbox"/> (4) Very severe <input type="checkbox"/> (3) Severe <input type="checkbox"/> (2) Moderate <input type="checkbox"/> (1) Mild <input type="checkbox"/> (0) None</p>
<p>In the past week ... (2) Overall, how would you rate the <u>need to move</u> around because of your RLS symptoms? <input type="checkbox"/> (4) Very severe <input type="checkbox"/> (3) Severe <input type="checkbox"/> (2) Moderate <input type="checkbox"/> (1) Mild <input type="checkbox"/> (0) None</p>	<p>In the past week ... (7) How <u>often</u> did you get RLS symptoms? <input type="checkbox"/> (4) Very often (6 to 7 days in 1 week) <input type="checkbox"/> (3) Often (4 to 5 days in 1 week) <input type="checkbox"/> (2) Sometimes (2 to 3 days in 1 week) <input type="checkbox"/> (1) Occasionally (1 day in 1 week) <input type="checkbox"/> (0) Never</p>
<p>In the past week ... (3) Overall, how much <u>relief</u> of your RLS arm or leg discomfort did you get from moving around? <input type="checkbox"/> (4) Very severe <input type="checkbox"/> (3) Severe <input type="checkbox"/> (2) Moderate <input type="checkbox"/> (1) Mild <input type="checkbox"/> (0) None</p>	<p>In the past week ... (8) When you had RLS symptoms, how severe were they on average? <input type="checkbox"/> (4) Very severe (8 hours or more per 24 hour) <input type="checkbox"/> (3) Severe (3 to 8 hours per 24 hour) <input type="checkbox"/> (2) Moderate (1 to 3 hours per 24 hour) <input type="checkbox"/> (1) Mild (less than 1 hour per 24 hour) <input type="checkbox"/> (0) None</p>
<p>In the past week ... (4) How severe was your <u>sleep disturbance</u> due to your RLS symptoms? <input type="checkbox"/> (4) Very severe <input type="checkbox"/> (3) Severe <input type="checkbox"/> (2) Moderate <input type="checkbox"/> (1) Mild <input type="checkbox"/> (0) None</p>	<p>In the past week ... (9) Overall how severe was the impact of your RLS symptoms on your ability to carry out your <u>daily affairs</u>, for example carrying out a satisfactory family, home, social, school or work? <input type="checkbox"/> (4) Very severe <input type="checkbox"/> (3) Severe <input type="checkbox"/> (2) Moderate <input type="checkbox"/> (1) Mild <input type="checkbox"/> (0) None</p>
<p>In the past week ... (5) How severe was your tiredness or sleepiness during the day due to your RLS symptoms? <input type="checkbox"/> (4) Very severe <input type="checkbox"/> (3) Severe <input type="checkbox"/> (2) Moderate <input type="checkbox"/> (1) Mild <input type="checkbox"/> (0) None</p>	<p>In the past week ... (10) How severe was your <u>mood disturbance</u> due to your RLS symptoms - for example angry, depressed, sad, anxious or irritable? <input type="checkbox"/> (4) Very severe <input type="checkbox"/> (3) Severe <input type="checkbox"/> (2) Moderate <input type="checkbox"/> (1) Mild <input type="checkbox"/> (0) None</p>
<p>Sum of scores =</p>	
<p>Scoring criteria are: Mild (score 1-10); Moderate (score 11-20); Severe (score 21-30); Very severe (score 31-40)</p>	

1. Answers for this IRLS are scored from 4 for the first (top) answer (usually 'very severe') to 0 for the last answer (usually none). All items are scored. The sum of the item scores serves as the scale score. The international Restless Legs Syndrome Study Group holds the copyright for this scale.



5 LITERATURA

1. Allen RP, Picchiatti D, Hening WA, 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(2):101-119.
2. Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, et al. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Arch Intern Med.* 2005;165(11):1286-1292.
3. 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.
4. Nagandla K, De S. Restless legs syndrome: pathophysiology and modern management. *Postgrad Med J.* 2013;89(1053):402-410.
5. Moyer DE, Zayas-Bazan J, Reese G. Restless legs syndrome: diagnostic time-savers, Tx tips. *J Fam Pract.* 2009;58(8):415-423.
6. 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;5(3):237-246.
7. Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, et al. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2003;4(2):121-132.
8. Hornyak M, Trenkwalder C, Kohnen R, Scholz H. Efficacy and safety of dopamine agonists in restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2012;13(3):228-236.
9. Aurora RN, Kristo DA, Bista SR, et al. 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-analyses: an American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *Sleep.* 2012;35(8):1039-1062.
10. Garcia-Borreguero D, Ferini-Strambi L, Kohnen R, et al. European guidelines on management of restless legs syndrome: report of a joint task force by the European Federation of Neurological Societies, the European Neurological Society and the European Sleep Research Society. *Eur J Neurol.* 2012;19(11):1385-1396.
11. Trenkwalder C, Beneš H, Grote L, et al. Prolonged release oxycodone-naloxone for treatment of severe restless legs syndrome after failure of previous treatment: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol.* 2013;12(12):1141-1150.
12. Baker WL, White CM, Coleman CI. Effect of nonergot dopamine agonists on symptoms of restless legs syndrome. *Ann Fam Med.* 2008;6(3):253-262.
13. García-Borreguero D, Williams AM. Dopaminergic augmentation of restless legs syndrome. *Sleep Med Rev.* 2010;14(5):339-346.
14. Allen RP, Earley CJ. Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep.* 1996;19(3):205-213.
15. Silber MH, Girish M, Izurieta R. Pramipexole in the management of restless legs syndrome: an extended study. *Sleep.* 2003;26(7):819-821.
16. Garcia-Borreguero D, Grunstein R, Sridhar G, et al. A 52-week open-label study of the long-term safety of ropinirole in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2007;8(7-8):742-752.
17. Trotti LM, Bhadriraju S, Becker LA. Iron for restless legs syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;5:CD007834.
18. Aukerman MM, Aukerman D, Bayard M, Tudiver F, Thorp L, Bailey B. Exercise and restless legs syndrome: a randomized controlled trial. *J Am Board Fam Med.* 2006;19(5):487-493.