

Artykuły przeglądowe • Review articles

Zespół przewlekłego zmęczenia u chorych
na nowotwory poddawanych chemioterapiiMarek Z. Wojtukiewicz¹, Zbigniew Sawicki¹, Ewa Sierko¹,
Anna Kieszkowska-Grudny²

W przebiegu choroby nowotworowej mogą występować różne dolegliwości – bóle, nudności i wymioty, brak apetytu, osłabienie. Efektywne ich leczenie znacząco poprawia jakość życia chorych na nowotwory. Obecnie, jedną z najczęstszych dolegliwości u chorych na nowotwory jest osłabienie, będące jednym z objawów zespołu przewlekłego zmęczenia (ZPZ). Dotychczas nie poznano dokładnej patogenetycznej roli ZPZ, wiadomo jednak, że zarówno rozwój choroby nowotworowej, jak również stosowane leczenie przeciwnowotworowe predysponują do wystąpienia ZPZ. W niniejszej pracy omówiono patomechanizmy, objawy kliniczne oraz sposób leczenia chorych na nowotwory, cierpiących na ZPZ.

Cancer fatigue syndrome in patients undergoing chemotherapy

Natural course of cancer as well as its treatment are associated with numerous symptoms, including pain, nausea, vomiting, anorexia and fatigue. Progress in the management of cancer patients has significantly improved the quality of their life. More effective treatment of some symptoms (pain, nausea, vomiting) produced a considerable change in the pattern of patients complaints. Cancer fatigue syndrome (CFS) has become one of the major problems of cancer patients. Unfortunately, this syndrome is underestimated by physicians. The precise mechanisms underlying CFS are poorly understood, however a number of disease – and treatment - related factors contribute to the development of CFS. Pathomechanisms, clinical symptoms and management of CFS are discussed in this article.

Słowa kluczowe: zespół przewlekłego zmęczenia, chemioterapia, nowotwory

Key words: cancer fatigue syndrome, chemotherapy, cancer

Wstęp

Celem leczenia chorych na nowotwory jest osiągnięcie jak najlepszego efektu przeciwnowotworowego, przy jednoczesnym zapewnieniu choremu optymalnej jakości życia. Postęp w leczeniu chorych na nowotwory przyczynił się z jednej strony do zwiększenia odsetka wyleczeń, wydłużenia czasu do nawrotu choroby oraz czasu do progresji choroby nowotworowej, z drugiej zaś – do zmniejszenia cierpień wynikających zarówno z choroby zasadniczej, jak i powikłań wywołanych leczeniem przeciwnowotworowym. Niestety, nadal u wielu pacjentów w przebiegu choroby nowotworowej dochodzi do pogorszenia jakości życia. Jedną z najczęściej występujących dolegliwości u tych chorych jest osłabienie [1, 2]. Właśnie powyższa dolegliwość, która jest podstawowym i najlepiej uświadamianym przez nich objawem zespołu przewlekłego

zmęczenia (ZPZ), w dużej mierze pogarsza jakość ich życia [3]. Konsekwencje ZPZ dla chorych na nowotwory są bardzo poważne – dotyczą one bowiem nie tylko sfery fizycznej życia, ale także – psychicznej i socjalnej. Zespół ten prowadzi do ograniczenia codziennej aktywności aż u ponad 80% chorych na nowotwory [4]. Nawet proste czynności, jak np. ubieranie się, kąpiel, wchodzenie po schodach, stają się dla nich poważnym problemem [4]. Owo osłabienie, często przez chorych nazywane „zmęczeniem”, pogarsza również zdolność koncentracji uwagi czy skupienia, dodatkowo utrudniając codzienne funkcjonowanie. Chorzy na nowotwory właśnie z powodu ZPZ zmuszeni są do ograniczania lub całkowitej rezygnacji ze swojej aktywności zawodowej, co ma negatywny wpływ na ich status ekonomiczny [4]. Pacjenci nierzadko traktują osłabienie jako naturalne następstwo choroby nowotworowej, często też nie zdają sobie sprawy z obecności u nich innych objawów ZPZ. Zazwyczaj też chorzy ci nie znajdują zrozumienia dla tych dolegliwości nie tylko wśród swojego najbliższego otoczenia – rodziny i przyjaciół, ale także wśród osób bezpośrednio sprawujących nad nimi opiekę specjalistyczną, w tym także lekarzy onkologów i lekarzy rodzinnych. Okazuje się bowiem, iż

¹ Klinika Onkologii
Akademia Medyczna w Białymstoku

² Szkoła Wyższa Psychologii Społecznej
w Warszawie

większość onkologów (61%) uważa ból za dolegliwość najważniejszą, podczas gdy dolegliwość ta ma taką rangę jedynie dla 19% pacjentów [5]. Z kolei aż 61% chorych na nowotwory uważa osłabienie za dolegliwość istotniejszą niż ból towarzyszący chorobie nowotworowej [5].

Jak dotąd, brak jest pełnej wiedzy o ZPZ. Dane dotyczące epidemiologii, czynników wywołujących ten zespół, jego patofizjologii, objawów klinicznych i leczenia są fragmentaryczne i często nie potwierdzone wiarygodnymi badaniami klinicznymi. Z tego powodu, u chorych na nowotwory ZPZ jest zbyt rzadko rozpoznawany, nieprawidłowo leczony i co niezwykle niepokojące – w wielu przypadkach – wcale nie leczony.

Definicja zespołu przewlekłego zmęczenia (ZPZ)

Najogólniej i najprościej ujmując, przewlekłe odczuwanie osłabienia przez chorych na nowotwory, związane z obecnością nowotworu lub leczeniem przeciwnowotworowym, wpływające negatywnie na ich funkcjonowanie może być określane mianem zespołu przewlekłego zmęczenia (*cancer – related fatigue, cancer fatigue syndrom*). Osłabienie nie jest jednak jedynym objawem ZPZ. Zazwyczaj towarzyszą mu także inne dolegliwości, nie zawsze w pełni uświadamiane przez chorych. Poza osłabieniem pacjenci skarżą się na uczucie przewlekłego zmęczenia lub występowanie stałej potrzeby wypoczynku, na wyczerpanie, znużenie, brak „energii”, szybkie męczenie się, osłabienie mięśniowe, niechęć do wysiłku fizycznego i umysłowego, samoistne lub powysiłkowe złe samopoczucie, bezsenność lub przewlekłe uczucie senności, trudności w koncentracji, niemożność skupienia uwagi, utratę motywacji i niechęć do wykonywania codziennych czynności, ograniczenie możliwości „normalnego” funkcjonowania w ciągu dnia, czy też – obniżenie nastroju. Powyższe dolegliwości doprowadzają w konsekwencji do występowania zaburzeń emocjonalnych, poczucia osamotnienia i izolacji, a także przygnębienia. W przeciwieństwie do osłabienia występującego u osób zdrowych, osłabienie odczuwane przez chorych na nowotwory nie ustępuje po odpoczynku lub śnie [6].

Częstość występowania ZPZ

Zespół przewlekłego zmęczenia występuje u 70-100% pacjentów poddawanych różnym rodzajom leczenia przeciwnowotworowego – chemioterapii, radioterapii, przeszczepom szpiku, leczeniu chirurgicznemu lub immunoterapii [7-9]. W czasie chemioterapii – ZPZ pojawia się u około 90% pacjentów, podczas gdy stosowanie jednoczasowej chemioradioterapii powoduje występowanie objawów ZPZ u 96% pacjentów. Niezwykle istotne jest, iż 60% chorych na nowotwory cierpiących na ZPZ codziennie doświadcza osłabienia [10]. Występowanie ZPZ nie jest ograniczone jedynie do chorych w złym stanie ogólnym. Objawy tego zespołu obserwowane są także u pacjentów w dobrym i bardzo dobrym stanie ogólnym (stan ogólny według WHO 0-1) [10]. Częstość występowania ZPZ zwiększa się zazwyczaj w trakcie stosowania

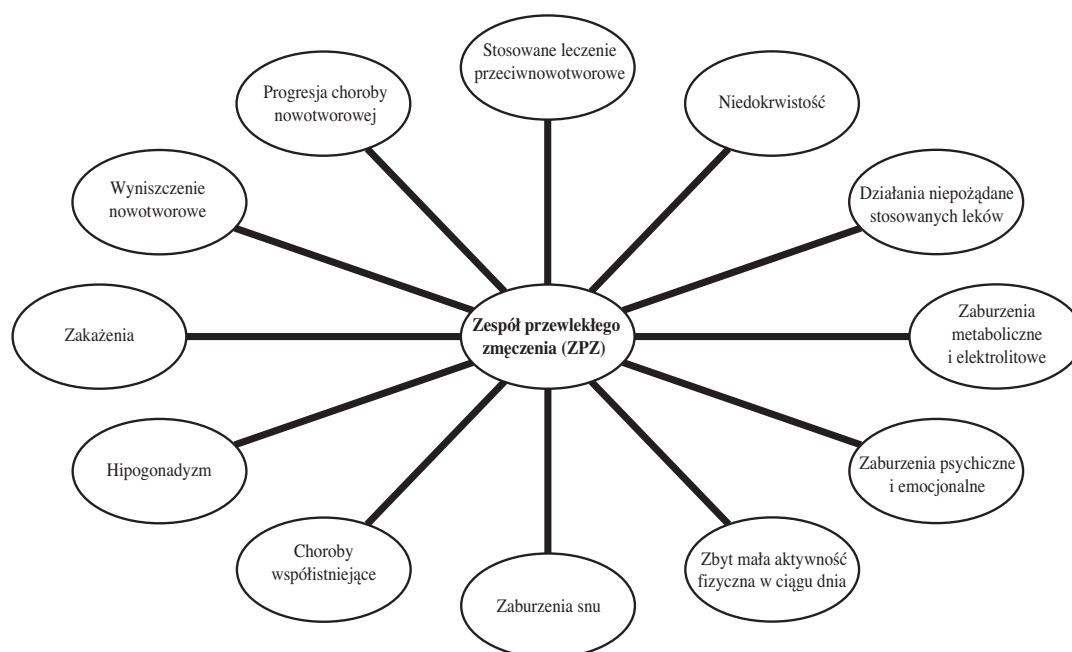
chemioterapii, ale np. u chorych na drobnokomórkowego raka płuca stosowanie leczenia cytostatycznego skutkuje zmniejszeniem częstości występowania ZPZ [11]. Nasilenie się objawów ZPZ wynika z jednej strony ze zwiększania intensywności leczenia przeciwnowotworowego (zwiększanie dawki leków cytostatycznych lub częstsze ich podawanie), z drugiej zaś – z pojawienia się nowych dolegliwości lub narastania innych, odczuwanych uprzednio przez chorych (np. bólu, wymiotów, nudności). Zakończenie leczenia przeciwnowotworowego nie zawsze powoduje szybkie ustąpienie objawów ZPZ – niemal 40% pacjentów odczuwa osłabienie jeszcze przez około 3 lata po zakończeniu chemioterapii [12].

Czas wystąpienia ZPZ

Moment pojawienia się pierwszych objawów ZPZ związany jest najczęściej z rozpoczęciem leczenia przeciwnowotworowego, chociaż nierzadko objawy ZPZ występują już w fazie ustalania rozpoznania choroby nowotworowej. Okazuje się, że połowa chorych na nowotwór odczuwa osłabienie w trakcie badań diagnostycznych [13], zaś 77% chorych na raka piersi odczuwa osłabienie jeszcze przed wykonaniem zabiegu operacyjnego [14]. U pacjentów poddawanych chemioterapii narastanie objawów ZPZ obserwuje się zazwyczaj tuż po dożylnym podaniu cytostatyków. Osiągają one maksymalne natężenie po 48-72 godzinach od wdrożenia chemioterapii i następnie, w przeciągu około 3 tygodni, objawy ZPZ stopniowo się zmniejszają. Niekiedy stwierdza się przejściowe nasilenie osłabienia po 10-14 dniach od podania cytostatyków. Sposób odczuwania objawów ZPZ przez pacjentów może różnić się w zależności od rodzaju zastosowanych chemioterapeutyków. Otóż u chorych na raka piersi, otrzymujących leki cytostatyczne według programu CMF, zaobserwowano, iż objawy ZPZ mogą się nasilić po podaniu ostatniego cyklu leczenia. Natomiast takiego efektu nie odnotowano u kobiet poddawanych chemioterapii według programu FAC [9]. Zazwyczaj, po zakończeniu leczenia przeciwnowotworowego objawy ZPZ stopniowo zmniejszają się, aż do całkowitego ustąpienia. Warto pamiętać, że ponad 30% chorych na nowotwór (także tych, u których nie doszło do progresji choroby nowotworowej) odczuwa osłabienie jeszcze po 6 miesiącach od zakończenia leczenia cytostatycznego [8], a objawy ZPZ mogą się utrzymywać nawet po 3 latach od zakończenia chemioterapii uzupełniającej [12, 15, 16].

Patogeneza ZPZ

Patomechanizm rozwoju ZPZ nie został dotychczas jednoznacznie wyjaśniony. ZPZ najczęściej związany jest bezpośrednio z rozwojem choroby nowotworowej lub ze stosowanym leczeniem przeciwnowotworowym, np. chemio- i/lub radioterapią. Wystąpienie ZPZ lub zmiana nasilenia objawów tego zespołu może jednak wynikać z wielu innych powodów (Ryc. 1). Jednym z lepiej poznanych czynników predysponujących do rozwoju ZPZ jest niedokrwistość. Okazuje się, iż uczucie osłabienia



Ryc. 1. Czynniki patogenetyczne rozwoju zespołu przewlekłego zmęczenia (ZPZ)

koreluje z występowaniem niedokrwistości, a im głębsza niedokrwistość, tym zwykle większe poczucie osłabienia i zmęczenia [17], a w konsekwencji – gorsza jakość życia. Zauważono, iż skuteczne leczenie niedokrwistości, weryfikowane stwierdzeniem wzrostu stężenia hemoglobiny we krwi, prowadzi niejednokrotnie do zmniejszenia objawów ZPZ, a czasem wręcz spektakularnej poprawy jakości życia chorych na nowotwory [18-20]. Patogeneza rozwoju ZPZ u chorych, u których stwierdza się niedokrwistość, nie jest jednak ostatecznie wyjaśniona. Wiadomo, iż pomiędzy niedokrwistością a ZPZ może istnieć związek przyczynowo-skutkowy. Jednakże nie u każdego pacjenta, u którego w przebiegu choroby nowotworowej pojawia się niedokrwistość, stwierdza się osłabienie [21, 22]. Z drugiej strony, nasilenie odczuwania osłabienia u chorych z niedokrwistością koreluje także z takimi objawami, jak: lęk, depresja, ból czy duszność [23, 24]. Co ciekawe, wykazano, iż nasilenie objawów ZPZ nie koreluje ze stężeniem oksyhemoglobiny we krwi [25].

Zespół przewlekłego zmęczenia może być także wynikiem występowania zaburzeń energetycznych w ustroju chorych na nowotwory, wynikających np. ze zwiększenia zapotrzebowania organizmu na substancje energetyczne (np. wskutek gorączki, zakażenia, katabolizmu pooperacyjnego), bądź zmniejszania dowozu tych substancji (spowodowanego brakiem apetytu, wymiotami, itd.). Może on być także skutkiem zaburzeń procesów metabolicznych zachodzących w mięśniach. Badania doświadczalne wskazują, iż osłabienie może wynikać z nagromadzenia się w tkance mięśniowej produktów przemiany materii, np. kwasu mlekowego. Niewykluczone, iż ZPZ jest również po części następstwem aktywacji układu immunologicznego organizmu w odpowiedzi na rozwijający się nowotwór. W tym przypadku do rozwoju osłabienia dochodzi w wyniku uwalniania z komórek nowotworowych cytokin prozapalnych, np. TNF (czynni-

ka martwicy nowotworów), IL-1 (interleukiny-1) i IL-6 (interleukiny-6) [26, 27]. Zauważono, iż u chorych na raka piersi, poddawanych chemioterapii opartej na paklitakselu, nasilenie osłabienia koreluje ze stężeniem we krwi interleukiny-8 (IL-8), IL-6 i IL-10 [10].

Chorzy na nowotwory, u których występują objawy ZPZ, są nierzadko w stanie wyniszczenia nowotworowego. Nie jest wykluczone, iż oba te stany łączy na pewnym etapie rozwoju wspólny mechanizm patogenetyczny, związany z aktywnością niektórych z wyżej wymienionych cytokin prozapalnych.

Występowanie ZPZ może być także związane z zaburzeniami snu (tj. niefizjologiczną długością i złą jakością snu nocnego), jak również – aktywnością fizyczną pacjentów w ciągu dnia. Zaobserwowano, iż u chorych na raka piersi, u których stosowano chemioterapię uzupełniającą, nasilenie ZPZ jest wprost proporcjonalne do obserwowanych zaburzeń snu nocnego, a odwrotnie proporcjonalne – do aktywności fizycznej chorych w ciągu dnia.

Zespół przewlekłego zmęczenia wykazuje także związek z depresją [28], której objawy obserwuje się u około 30% pacjentów cierpiących na ZPZ. Wydaje się, iż wystąpienie i nasilenie objawów ZPZ zależy także od jakości otrzymywanego przez chorych wsparcia emocjonalnego, stabilizacji życia rodzinnego i relacji małżeńskich. Otóż zaobserwowano, iż wśród chorych na raka piersi, poddawanych leczeniu przeciwnowotworowemu, ZPZ częściej występuje u kobiet rozwiedzionych, niż u mężatek [9].

Do wystąpienia ZPZ predysponuje również odczuwanie przez chorych dolegliwości bólowych. Warto także pamiętać, iż leki przeciwbólowe oraz przeciwdepresyjne, które są stosowane przez chorych na nowotwory, mogą również nasilać objawy ZPZ.

Jednym z czynników, który może sprzyjać wystąpieniu ZPZ, jest hipogonadyzm. Okazuje się, iż leczenie przeciwnowotworowe, jak również stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych, może powodować hipogonadyzm hipogonadotropowy, co z kolei doprowadza do spadku libido, obniżenia nastroju i w efekcie – pojawiania się osłabienia [29]. Wykazano także, iż u pacjentów płci męskiej stężenia we krwi DHEAS (siarczan dehydroepiandrosteronu) i testosteronu są odwrotnie proporcjonalne do nasilenia osłabienia [10].

Zespół przewlekłego zmęczenia może wynikać również z rozwoju chorób współistniejących, np: chorób układu sercowo-naczyniowego, niewydolności oddechowej, niewydolności nerek, wątroby, niedoczynności tarczycy i/lub nadnerczy, a także zaburzeń neurologicznych czy infekcji [30].

Warto nadmienić, że wystąpienie ZPZ nie zależy od rodzaju nowotworu złośliwego [11]. Jednakże zakres przeprowadzanego zabiegu operacyjnego u chorych na nowotwory może mieć istotny wpływ na odczuwanie przez pacjentów objawów ZPZ i ich nasilenia. Otóż zaobserwowano, iż u chorych na raka piersi większe nasilenie ZPZ występuje po amputacji piersi, niż po wykonaniu operacji oszczędzającej [9]. Niewykluczone jednak, iż mniejsze nasilenie osłabienia obserwowane u chorych na raka piersi, u których wykonano zabiegi oszczędzające, może wynikać z mniejszego zazwyczaj zaawansowania klinicznego choroby nowotworowej w tej grupie pacjentek, czy też z uzyskania lepszych efektów estetycznych takich operacji (w porównaniu do chorych poddawanych amputacji piersi).

Patogeneza ZPZ obserwowanego u chorych w okresie po zakończeniu leczenia przeciwnowotworowego jest o wiele mniej poznana. Nie zaobserwowano ścisłej zależności pomiędzy występowaniem ZPZ, a rodzajem przebytego leczenia, czasem, który upłynął od ustalenia rozpoznania choroby nowotworowej, czy stopniem zaawansowania choroby nowotworowej [17]. Nie wykazano także, aby stosowanie hormonoterapii uzupełniającej (tamoksyfenu) u chorych na raka piersi wpływało istotnie na odczuwanie objawów ZPZ [7]. Zwraca się jednak uwagę, iż czynniki natury psychologicznej (np. skłonność do depresji, natężenie lęku czy jakość snu) mogą odgrywać istotną rolę w występowaniu tej postaci ZPZ [17]. Utrzymujące się pobudzenie układu immunologicznego, a także zaburzenia funkcjonowania narządów wewnętrznych, spowodowane toksycznym działaniem cytostatyków, mogą sprzyjać występowaniu ZPZ po zakończeniu zasadniczego leczenia przeciwnowotworowego [30].

Diagnostyka ZPZ

Pomimo tego, iż objawy ZPZ występują u chorych na nowotwory częściej niż ból i są one dla tych chorych szczególnie uciążliwe, nie opracowano dotychczas kryteriów rozpoznawania ani optymalnej metody oceny nasilenia objawów tego zespołu [31]. Wynika to zapewne z różnorodności objawów tworzących obraz kliniczny ZPZ, które odczuwane są przez pacjentów w sposób bardzo subiek-

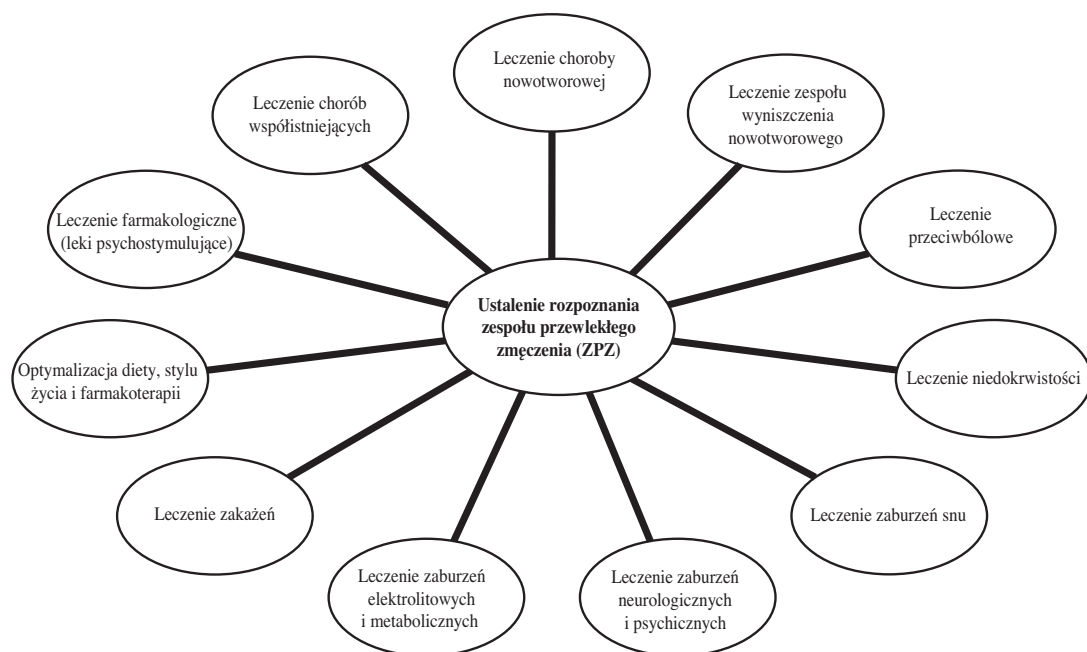
tywny. Okazuje się również, że aż 66% pacjentów cierpiących na ZPZ nie zgłasza tego podczas wizyty u lekarza [32]. Należy podkreślić, iż dokładna znajomość dolegliwości charakteryzujących ZPZ, jak również czynników patogenetycznych, przyczyniających się do występowania tego zespołu, jest konieczna w celu ustalenia rozpoznania ZPZ. W przypadku każdego chorego powinno się określić konstelację objawów tworzących ZPZ. Podczas zbierania wywiadu w kierunku ZPZ należy pacjentowi wskazać okres czasu, który podlega ocenie, np. należy poprosić pacjenta o ocenę dolegliwości występujących w ciągu ostatnich 7 dni. Ocena ZPZ może być dokonywana za pomocą różnych narzędzi diagnostycznych. Najprostszą metodą określenia nasilenia ZPZ jest zastosowanie skali czteropunktowej, w której kolejne punkty oznaczają: brak objawów ZPZ, zespół mało nasilony, zespół ZPZ wyrażony w postaci objawów o średnim nasileniu, znaczne nasilenie objawów zespołu ZPZ. Do oceny nasilenia ZPZ można posłużyć się także linearną skalą numeryczną (od 0 do 10 punktów) lub wizualną skalą analogową (gdzie zero lub jeden koniec skali określa brak objawów ZPZ, zaś przeciwny – najgorsze możliwe zmęczenie wyobrażane sobie przez pacjenta).

W praktyce klinicznej każdy chory już na pierwszej wizycie lekarskiej powinien być zbadany pod kątem występowania ZPZ. Taką ocenę powinno się powtarzać regularnie podczas następnych badań kontrolnych. Zalecane jest konsekwentne posługiwanie się jedną skalą pomiarową u danego pacjenta. Pozwala to na dokładną ocenę dynamiki narastania lub zmniejszania się objawów ZPZ, co w konsekwencji może przyczynić się do poprawy leczenia chorych, u których doszło do pojawienia się tego zespołu.

Leczenie ZPZ

Dane statystyczne wskazują, iż tylko u części pacjentów z ZPZ podejmuje się próby leczenia tego zespołu, przy czym stosowane metody nierzadko są suboptymalne lub niewłaściwe. Otóż około 40% chorych na nowotwory z objawami przewlekłego zmęczenia nie otrzymuje żadnego leczenia ukierunkowanego na zmniejszenie odczuwania objawów ZPZ, około 40% chorych zaleca się wypoczynek, 10% pacjentów proponuje się modyfikację diety i przyjmowanie witamin, a około 6% pacjentów zalecane są różne farmaceutyki [4].

Leczenie zespołu przewlekłego zmęczenia u chorych na nowotwory powinno być wielokierunkowe i całościowe (Ryc. 2). Konieczna jest eliminacja przyczyn, które mogą nasilać objawy ZPZ. Przede wszystkim, należy ocenić stan zaawansowania choroby nowotworowej i zweryfikować, czy ZPZ nie wynika z jej progresji. W przypadku wykluczenia nawrotu choroby nowotworowej konieczne jest wyjaśnienie pacjentowi, iż obserwowane u niego dolegliwości nie są związane z rozwojem nowotworu, co w znacznej mierze zmniejszy u niego poziom lęku, a w konsekwencji może przyczynić się do istotnego złagodzenia objawów ZPZ. W dalszej kolejności powinno się zweryfikować leki, które chory aktualnie przyjmuje.



Ryc. 2. Możliwości leczenia chorych na nowotwory, u których rozpoznano zespół przewlekłego zmęczenia (ZPZ)

Jeżeli nie są one niezbędne, należy wyeliminować leki działające na ośrodkowy układ nerwowy. Częstym zjawiskiem u chorych na nowotwory, zwłaszcza w zaawansowanych stadiach choroby nowotworowej, jest polipragmazja. Należy dążyć (o ile jest to możliwe) do zredukowania ilości podawanych leków, zmniejszenia ich dawek, a nawet całkowitego wyeliminowania takich leków, jak: leki przeciwwymiotne, nasenne, przeciwlękowe, przeciwhistaminowe. Ponieważ jednym z ważnych czynników patogenetycznych występowania ZPZ jest ból – konieczne jest wdrożenie skutecznego leczenia przeciwbólowego (zwłaszcza u pacjentów w starszym wieku, bowiem w tej grupie wiekowej eliminacja bólu jest często niewystarczająca) [33]. Z drugiej strony, w sytuacji, gdy bóle odczuwane przez chorych na nowotwory są dobrze kontrolowane przez leki przeciwbólowe, a pacjenci dotkliwie odczuwają osłabienie, stopniowa redukcja dawek analgetyków (o około 25%) przynosi znaczące złagodzenie odczuwania objawów ZPZ (przy utrzymywaniu się skutecznej kontroli bólu). ZPZ może być także skutkiem zaburzeń metabolicznych, najczęściej odwodnienia, ale także np. zwiększenia stężenia wapnia we krwi, niedoczynności tarczycy, niedotlenienia organizmu czy niewydolności nerek. Leczenie przyczynowe tych zaburzeń metabolicznych w wielu przypadkach przynosi dobre efekty w zakresie zmniejszenia nasilenia objawów ZPZ. U chorych na nowotwory, u których występuje niedokrwistość, przeciwdziałanie temu powikłaniu, np. poprzez przetaczanie koncentratu krwinek czerwonych lub zastosowanie erytropoetyny, powoduje zwykle zmniejszenie nasilenia objawów ZPZ.

U chorych, u których obserwuje się zaburzenia w przyjmowaniu posiłków, konieczna jest modyfikacja diety w celu zapewnienia podaży właściwej ilości i jakości pokarmów. U pacjentów w stanie wyniszczenia nowotwo-

rowego zaleca się stosowanie m.in. octanu megestrolu. W razie występowania nudności i wymiotów, zaparć, zapalenia błon śluzowych jamy ustnej czy biegunki należy wdrożyć właściwe leczenie przyczynowe i objawowe.

Optymalne leczenie chorób współistniejących, np. niewydolności krążenia, zakażeń, niedoczynności tarczycy pozwala także na zmniejszenie nasilenia objawów ZPZ.

W leczeniu chorych na nowotwory, cierpiących z powodu ZPZ, bardzo wartościowe jest zastosowanie metod leczenia nefarmakologicznego. Należy przede wszystkim dążyć do wyjaśnienia pacjentom istoty tego zespołu. Niewłaściwe lub niepełne zrozumienie przez chorych patogenetyki ZPZ może prowadzić do wystąpienia stanów lękowych, które w konsekwencji, na zasadzie „błędnego koła”, mogą nasilać objawy ZPZ. Należy zaproponować pacjentom prowadzenie dzienniczka, w którym odnotowuje się szczegółowo nasilenie zespołu zmęczenia i aktywność fizyczną w ciągu dnia. Dzięki temu u wielu chorych możliwa będzie identyfikacja przyczyn, które powodują wystąpienie objawów ZPZ (np. wykonywanie pewnych czynności w ciągu dnia, jak np. wchodzenie po schodach czy wykonywanie porannych zakupów), co w konsekwencji umożliwi w prosty sposób eliminację tych czynników. Konieczne jest zwrócenie uwagi na modyfikację stylu życia: zmniejszenie okresów bezczynności w ciągu dnia, ograniczenie czuwania nocnego, a w zamian – pobudzenie do aktywności w ciągu dnia. Zwłaszcza mobilizowanie pacjentów do aktywności w godzinach dziennych (oczywiście w granicach dostosowanych do możliwości chorego) jest często pozytywnie przyjmowane przez nich. Należy zaproponować odpowiednie do stopnia sprawności pacjenta ćwiczenia fizyczne. Wskazane są zwłaszcza ćwiczenia polegające na wykonywaniu rytmicznych, powtarzanych ruchów, np. spacerów czy jazda na rowerze [34]. Taki sposób postępo-

wania pozwala na zmniejszenie odczuwania nasilenia ZPZ aż u około 50% pacjentów [35]. Co ciekawe, wśród chorych na nowotwory, poddawanych chemioterapii wysokimi dawkami cytostatyków, wspomaganej przeszczepem komórek progenitorowych pobranych z krwi obwodowej, którzy wykonywali regularnie ćwiczenia fizyczne, zaobserwowano nie tylko zmniejszenie odczuwania osłabienia, ale także poprawę parametrów hematologicznych, w porównaniu do osób, które nie ćwiczyły [36, 37]. Program ćwiczeń powinien być modyfikowany w zależności od możliwości pacjenta. Nie można dopuścić do przeciążenia organizmu. Przeciwwskazaniem do wykonywania ćwiczeń fizycznych są poważne choroby układu sercowo-naczyniowego oraz poważne powikłania choroby nowotworowej, np. nawracający ból o niewyjaśnionym pochodzeniu, występowanie nudności lub wymiotów w trakcie wysiłku fizycznego, przerzuty nowotworowe do kości zagrażające złamaniem, zły stan ogólny, małopłytkowość, objawy infekcji, gorączka i żółtaczka. Ważnym elementem modyfikacji stylu życia jest zadbanie o właściwą higienę wypoczynku nocnego. Konieczne jest ustalenie właściwej długości snu (w celu przywrócenia optymalnego rytmu snu i czuwania), zadbanie o dobór czynności, które pacjent chętnie wykonuje przed zaśnięciem, sprzyjających jednocześnie zasypianiu (np. czytanie książki, oglądanie telewizji, słuchanie muzyki). Należy unikać drzemek w ciągu dnia, a szczególnie w godzinach wieczornych, bo zazwyczaj utrudniają one zasypianie w nocy. Co ciekawe, sam odpoczynek i sen nie są skutecznymi metodami leczenia objawów ZPZ [35]. Dobre efekty w zakresie zmniejszania odczuwania ZPZ, zwłaszcza u chorych z objawami depresji, przynosi również pomoc psychologa lub psychoterapeuty [38].

Modyfikacja stylu życia, ze zwróceniem uwagi na zwiększenie aktywności fizycznej, zmniejsza nie tylko nasilenie objawów ZPZ, ale także może wpływać pozytywnie na inne dolegliwości chorych na nowotwory, np. poprawia apetyt, co pośrednio może przyczyniać się do zmniejszenia nasilenia objawów ZPZ.

Zasady farmakologicznego leczenia przyczynowego ZPZ nie są jednoznacznie określone. Nie ma standardów medycznych zalecanych w leczeniu tego typu objawów. Taka sytuacja jest skutkiem między innymi braku kontrolowanych badań klinicznych, które określiłyby skuteczność zwyczajowo stosowanych leków. W leczeniu chorych na nowotwory z rozpoznaniem ZPZ często stosuje się doustnie małe dawki sterydów (np.: deksametazon 2-20 mg/dobę lub prednison 5-10 mg/dobę) [39]. Zadowalające efekty można również osiągnąć, zalecając przyjmowanie leków przeciwdepresyjnych (np. selektywnych inhibitorów receptora serotoniny). Istnieją także doniesienia o korzystnych efektach leków psychostymulujących, np. metylfenidatu, pemoliny, dekstroamfetaminy i modafinilu [39, 40].

Zakończenie

Współczesne metody terapii pozwalają na wyleczenie wielu chorych na nowotwory. Możliwe jest także skutecz-

ne łagodzenie różnych dolegliwości wynikających z rozwoju choroby nowotworowej, jak również stosowanego leczenia przeciwnowotworowego (np. bólów czy też nudności i wymiotów), co znacząco wpływa na jakość życia pacjentów. Jedną z najczęstszych dolegliwości u chorych na nowotwory, a co gorsze – niedocenianą przez lekarzy, jest osłabienie, będące podstawowym objawem ZPZ. Brak ścisłych kryteriów diagnostycznych często utrudnia rozpoznanie ZPZ, co w konsekwencji uniemożliwia optymalną pomoc chorym cierpiącym z tego powodu. Konieczne są zatem dalsze badania nad poznaniem czynników etiologicznych, patomechanizmu powstawania tego powikłania, a także metod leczenia ZPZ.

Prof. dr hab. med. Marek Z. Wojtukiewicz
Klinika Onkologii, Akademia Medyczna w Białymstoku
ul. Ogrodowa 12, 15-027 Białystok
e-mail: mwojtuk@amb.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Bower JE. Prevalence and causes of fatigue after cancer treatment: the next generation research. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8280-2.
2. Nowicki A, Krzyżnińska J, Kowalewski J. Ocena jakości życia chorych leczonych operacyjnie z powodu raka płuca. *Współczesna Onkologia* 2006; 9: 468-74.
3. Portenoy RK, Itri LM. Cancer-related fatigue: guidelines for evaluation and management *Oncologist* 1999; 4: 1-10.
4. Curt GA, Breitbart W, Cella D i wsp. Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition. *Oncologist* 2000; 5: 353-60.
5. Vogelzang NJ, Breitbart W, Cella D i wsp. Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: results of a tripart assessment survey. The Fatigue Coalition. *Semin Hematol* 1997; 34: 4-12.
6. Jacobsen PB. Assessment of fatigue in cancer patients. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2004; 32: 93-7.
7. Rucińska M, Tokajuk P, Wojtukiewicz MZ. Zespół przewlekłego zmęczenia u chorych na nowotwory leczonych energią promienistą. *Nowotwory* 2004; 54: 143-7.
8. Stasi R, Abriani L, Beccaglia P i wsp. Cancer-related fatigue: evolving concepts in evaluation and treatment. *Cancer* 2003; 98: 1786-801.
9. de Jong N, Candel MJ, Schouten HC i wsp. Prevalence and course of fatigue in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Ann Oncol* 2004; 15: 896-905.
10. Shafqat A, Einhorn LH, Hanna N i wsp. Screening studies for fatigue and laboratory correlates in cancer patients undergoing treatment. *Ann Oncol* 2005; 16: 1545-50.
11. Lawrence DP, Kupelnick B, Miller K i wsp. Evidence report on the occurrence, assessment, and treatment of fatigue in cancer patients. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2004; 32: 40-50.
12. Sugawara Y, Akechi T, Okuyama T i wsp. Occurrence of fatigue and associated factors in disease-free breast cancer patients without depression. *Support Care Cancer* 2005; 13: 628-36.
13. Flechtner H, Bottomley A. Fatigue and quality of life: lessons from the real world. *Oncologist* 2003; 8: 5-9.
14. Cimprich B. Pretreatment symptom distress in women newly diagnosed with breast cancer. *Cancer Nurs* 1999; 22: 185-94.
15. Hjermstad MJ, Fossa SD, Oldervoll L i wsp. Fatigue in long-term Hodgkin's disease survivors: a follow-up study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6587-95.
16. Cella D, Davis K, Breitbart W, Curt G. Cancer-related fatigue: prevalence of proposed diagnostic criteria in a United States sample of cancer survivors. *J Clin Oncol* 2001; 15: 3385-91.
17. Servaes P, Verhagen S, Bleijenberg G. Determinants of chronic fatigue in disease-free breast cancer patients: a cross-sectional study. *Ann Oncol* 2002; 13: 589-98.

18. Cella D, Dobrez D, Glaspy J. Control of cancer-related anemia with erythropoietic agents: a review of evidence for improved quality of life and clinical outcomes. *Ann Oncol* 2003; 14: 511-9.
19. Morere JF. Role of epoetin in the management of anaemia in patients with lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 46: 149-56.
20. Crawford J, Cella D, Cleeland CS i wsp. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy. *Cancer* 2002; 95: 888-95.
21. Hennemann A. Epoetin verbessert Lebensqualität bei Fatigue. *Arzneimitteltherapie* 2004; 4: 126.
22. Ahlberg K, Ekman T, Gaston-Johansson F, Mock V. Assessment and management of cancer related fatigue in adults. *Lancet* 2003; 23: 640-50.
23. Geinitz H, Zimmermann FB, Stoll P i wsp. Fatigue, serum cytokine levels, and blood cell counts during radiotherapy of patients with breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 691-8.
24. Stone P, Richards M, A'Hern R, Hardy J. A study to investigate the prevalence, severity and correlates of fatigue among patients with cancer in comparison with a control group of volunteers without cancer. *Ann Oncol* 2000; 11: 561-7.
25. Stone PC, Abdul-Wahab A, Gibson JS i wsp. Fatigue in cancer patients is not related to changes in oxyhaemoglobin dissociation. *Support Care Cancer* 2005; 13: 854-8.
26. Kurzrock R. The role of cytokines in cancer-related fatigue. *Cancer* 2001; 92: 1684-8.
27. Bower JE, Ganz PA, Aziz N, Fahey JL. Fatigue and proinflammatory cytokine activity in breast cancer survivors. *Psychosom Med* 2002; 64: 604-11.
28. Andrykowski MA, Schmidt JE, Salsman JM i wsp. Use of a case definition approach to identify cancer-related fatigue in women undergoing adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6613-22.
29. Bruera E, Sweeney C. Fatigue and dyspnea. W: Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD (red): *Cancer management: a multidisciplinary approach*. CMP Haelthcare Media wydanie 9, 2005: 919-29.
30. Mock V, Atkinson A, Barsevick A i wsp. Cancer – related fatigue. *National Comprehensive Cancer Network*. (<http://www.nccn.org>) v.2.2007; 1-39.
31. Wu HS, McSweeney M. Assessing fatigue in persons with cancer: an instrument development and testing study. *Cancer* 2004; 101: 1685-95.
32. Passik SD, Kirsh KL, Donaghy K i wsp. Patient-related barriers to fatigue Communications: initial validation of the fatigue management barriers questionnaire. *J Pain Symptom Manage* 2002; 24: 481-93.
33. Rao A, Cohen HJ. Symptom management in the elderly cancer patient: fatigue, pain, and depression. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2004; 32: 150-7.
34. Dimeo FC, Thomas F, Raabe-Menssen C i wsp. Effect of aerobic exercise and relaxation training on fatigue and physical performance of cancer patients after surgery. A randomised controlled trial. *Support Care Cancer* 2004; 12: 774-9.
35. Watson T, Mock V. Exercise as an intervention for cancer-related fatigue. *Phys Ther* 2004; 84: 736-43.
36. Dimeo FC, Tilmann MH, Bertz H i wsp. Aerobic exercise in the rehabilitation of cancer patients after high dose chemotherapy and autologous peripheral stem cell transplantation. *Cancer* 1997; 79: 1717-22.
37. Dimeo FC, Stieglitz R-D, Novelli-Fischer U i wsp. Effects of physical activity on the fatigue and psychologic status of cancer patients during chemotherapy. *Cancer* 1999; 85: 2273-7.
38. Yates P, Aranda S, Hargraves M i wsp. Randomized controlled trial of an educational intervention for managing fatigue in women receiving adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6027-36.
39. Ross DD, Alexander CS. Management of common symptoms in terminally ill patients: Part I. Fatigue, anorexia, cachexia, nausea and vomiting. *Am Fam Physician* 2001; 64: 807-14.
40. Fleishman SB. Treatment of symptom clusters: pain, depression, and fatigue. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2004; 32: 119-23.

Otrzymano: 31 maja 2007 r.

Przyjęto do druku: 31 czerwca 2007 r.