

**Akademia Medyczna w Gdańsku
Zakład Medycyny Paliatywnej**



Tomasz Buss

**Problem zmęczenia u pacjentów
pozostających pod opieką hospicyjną
w aspekcie kliniczno - terapeutycznym.**

Rozprawa doktorska

Promotor: prof. dr hab. med. Krystyna de Walden-Gałaszko

Gdańsk, 2006

Serdecznie dziękuję:

Pani **prof. dr hab. med. Krystynie de Walden-Gałuszko**
za inspirację, poświęcony czas, życzliwość i wyrozumiałość.
Paniom: **mgr Urszuli Bławat** i **mgr Joannie Gurzyńskiej** za
nieocenioną pomoc w realizacji badań.

Spis treści

1. Wstęp.....	5
2. Definicje zmęczenia.....	8
2.1. Zmęczenie fizjologiczne.....	8
2.2. Zmęczenie związane z chorobą nowotworową (CRF - cancer related fatigue).....	9
3. Mechanizmy powstawania zmęczenia fizjologicznego.....	12
3.1. Zmęczenie powodowane wysiłkiem fizycznym.....	12
3.1.1. Zmęczenie obwodowe.....	15
3.1.2. Zmęczenie ośrodkowe.....	17
3.2. Zmęczenie psychiczne.....	19
4. Problem zmęczenia w populacji ogólnej i chorobach przewlekłych innych niż nowotworowa.....	22
5. Różnice w postrzeganiu zmęczenia u zdrowych i chorych.....	25
6. Zmęczenie w przebiegu choroby nowotworowej (CRF - cancer related fatigue).....	28
6.1. Częstość występowania oraz czynniki pozostające w związku ze zmęczeniem w przebiegu choroby nowotworowej.....	28
6.1.1. Czynniki społeczno-demograficzne.....	28
6.1.2. Rodzaj nowotworu, jego umiejscowienie oraz stopień zaawansowania choroby.....	29
6.1.3. Czynniki kliniczne- niedożywienie, niedokrwistość.....	29
6.1.4. Leczenie onkologiczne.....	30
6.1.5. Wzajemne zależności pomiędzy depresją a zmęczeniem w przebiegu choroby nowotworowej.....	32
6.1.6. Inne czynniki w przebiegu choroby nowotworowej pozostające w prawdopodobnym związku ze zmęczeniem.....	35
6.2. Wpływ zmęczenia w przebiegu choroby nowotworowej na jakość życia.....	35
6.3. Metody i narzędzia oceny zmęczenia w przebiegu choroby nowotworowej.....	37
6.3.1. Narzędzia oceny zmęczenia w przebiegu choroby nowotworowej.....	37

6.3.2. Metody oceny zmęczenia w przebiegu choroby nowotworowej.....	43
6.4. Prawdopodobne mechanizmy zmęczenia w przebiegu choroby nowotworowej – dyskutowane hipotezy.....	46
6.5. Sposoby zwalczania zmęczenia w przebiegu choroby nowotworowej.....	51
6.5.1. Cele interwencji w przypadku zmęczenia w przebiegu choroby nowotworowej.....	51
6.5.2. Farmakologiczne sposoby zwalczania zmęczenia w przebiegu choroby nowotworowej.....	52
6.5.3. Niefarmakologiczne sposoby zwalczania zmęczenia w przebiegu choroby nowotworowej.....	55
7. Badania własne.....	59
7.1. Wprowadzenie.....	59
7.2. Cele pracy.....	60
7.3. Procedura badań.....	61
7.4. Metodyka badań.....	64
7.5. Charakterystyka badanych grup.....	66
7.6. Opracowanie statystyczne.....	72
7.7. Wyniki badań.....	73
7.8. Dyskusja.....	93
7.9. Wnioski.....	102
8. Streszczenie.....	103
9. Piśmiennictwo.....	106
10. Spis rycin.....	123
11. Spis tabel.....	125
12. Załączniki.....	127

*„zmęczenie jest jak Centralna Afryka medycyny, to obszar niepoznany,
gdzie tylko niewielu ma dostęp”.*

George Beard (1880).

1. Wstęp

Zmęczenie w przebiegu zaawansowanej choroby nowotworowej jest częstym objawem obserwowanym u pacjentów pozostających pod opieką hospicyjną. W związku z prognozami szacującymi wzrost zachorowalności na nowotwory problem ten dotyczyć będzie coraz większej ilości osób.

Zainteresowanie zmęczeniem w medycynie obserwuje się dopiero od kilkunastu ostatnich lat. Większość badań dotyczących tego problemu przeprowadzono głównie u pacjentów w trakcie leczenia onkologicznego lub wyleczonych z nowotworu, tzw. „survivors”. W obu tych grupach chorych najwięcej uwagi w ostatnim czasie poświęcano możliwości redukcji zmęczenia za pomocą regularnej aktywności fizycznej. Dotychczas niewiele zajmowano się zmęczeniem u chorych pozostających pod opieką hospicjów z powodu daleko zaawansowanej choroby nowotworowej. Badania interwencyjne w tej grupie chorych skupiały się głównie wokół poradnictwa w zakresie odżywiania, metod oszczędzania zasobów energii, psychologicznych sposobów radzenia sobie ze stresem oraz stosowania niespecyficznych środków farmakologicznych. Praktycznie pominięto ocenę wpływu kinezyterapii na poczucie zmęczenia i jakość życia pacjentów pozostających pod opieką paliatywną w końcowym

stadium zaawansowania nowotworów. Również w Polsce nie publikowano badań dotyczących zmęczenia w przebiegu zaawansowanej choroby nowotworowej.

W niniejszej pracy, w celu zwrócenia uwagi na skalę problemu, podjęto próbę określenia częstości występowania zmęczenia wśród chorych z daleko zaawansowaną chorobą nowotworową pozostających pod opieką hospicyjną w Trójmieście.

Powszechnie uważa się, że ból jest najczęściej występującym i najbardziej dokuczliwym objawem u tych chorych. Porównanie zmęczenia i bólu miało na celu odniesienie się do tej błędnej opinii.

Społeczeństwa żyjące w różnych warunkach ekonomicznych i kulturowych mogą w inny sposób przeżywać stres związany z chorobą nowotworową, jak również objawy towarzyszące chorobie. Odczuwanie zmęczenia jako symptomu z pogranicza somatyki i psychiki może być zatem inne w różnych krajach. W pracy podjęto próbę znalezienia ewentualnych czynników społeczno-demograficznych pozostających w związku ze zmęčeniami. Analizowano także wpływ niektórych czynników klinicznych na CRF (cancer related fatigue).

We właściwej części eksperymentalnej pracy oceniano wpływ prostego schematu ćwiczeń na poczucie zmęczenia i jakość życia w porównaniu z grupą kontrolną. Celem utylitarnym niniejszego badania było opracowanie na tyle prostego i skutecznego schematu ćwiczeń, aby większość pacjentów u kresu życia mogła go wykonać nawet bez nadzoru rehabilitanta.

Problematykę opracowania ujęto w 7 rozdziałach. W pierwszym z nich omówiono istniejące różnice oraz trudności z definiowaniem zarówno zmęczenia fizjologicznego, jak i związanego z chorobą nowotworową. Prawdopodobne mechanizmy powstawania zmęczenia fizjologicznego i CRF omówiono w rozdziale drugim. Problem zmęczenia w populacji ogólnej, chorobach przewlekłych innych niż nowotworowe, a także różnice w postrzeganiu zmęczenia w tych grupach przedstawiono w rozdziale trzecim i czwartym. Najwięcej miejsca poświęcono analizie dostępnego piśmiennictwa dotyczącego zmęczenia w przebiegu choroby nowotworowej oraz jego wpływu na jakość życia chorych. Opisano również dostępne możliwości walki z tym objawem. Rozdział siódmy dotyczy przeprowadzonych badań. Obejmuje wprowadzenie w problematykę badań, przedstawia cele pracy, charakteryzuje szczegółowo badane grupy, opisuje metodykę i procedurę badań. Dyskusja analizująca wyniki przeprowadzonego „eksperymentu” posłużyła do sformułowania wniosków końcowych.

Wyniki przedstawione w pracy udowadniają, że zasadnym jest rozpoczęcie prowadzenia badań nad wpływem kinezyterapii na poczucie zmęczenia u chorych pozostających pod opieką paliatywną z powodu zaawansowanego procesu nowotworowego. W dalszej kolejności wskazane jest sprawdzenie skuteczności aktywizacji ruchowej w tej grupie chorych w badaniach randomizowanych na większej ilości osób. Rezultaty badań mogą posłużyć również jako argument dla NFZ w celu kontraktowania większej ilości wizyt rehabilitanta przypadających na chorego pozostającego pod opieką hospicjów domowych i stacjonarnych.

2. Definicje zmęczenia

2.1. Zmęczenie fizjologiczne

Zmęczenie fizjologiczne jest normalną odpowiedzią organizmu, pojawiającą się w trakcie lub po wysiłku fizycznym albo intensywnej pracy umysłowej. Można mu przypisać dwie główne funkcje [31]:

- regulacyjną – chroniącą przed nadmiernym wysiłkiem i wyczerpaniem zasobów energetycznych organizmu.
- adaptacyjną - służącą zwiększeniu wydajności energetycznej organizmu.

Dzięki odczuwaniu zmęczenia na drodze wytrenowania możemy być zdolni do większego wysiłku niż wyjściowy.

Jeśli zmęczenie jest wynikiem złego odżywiania, odwodnienia, nadmiernej codziennej aktywności, bez okresów pozwalających na regenerację sił bądź powstaje w związku z czynnikami środowiskowymi – staje się sygnałem alarmowym, motywującym do zmiany stylu życia.

Fizjologicznie zmęczenie ma swój początek i określony, niezbyt długi okres trwania, zależny od intensywności i rodzaju prowadzonej aktywności. Narasta wraz z czasem wykonywania wysiłku oraz jego natężeniem. Najczęściej zwiększa się pod koniec dnia. Mija po odpoczynku lub okresach snu [57].

Gdy zmęczenie powstaje bez związku z wysiłkiem fizycznym czy intelektualnym, czas jego trwania przedłuża się, staje się czynnikiem negatywnie wpływającym na jakość życia i wymaga w miarę możliwości eliminacji.

Zmęczenie jest słowem używanym powszechnie zarówno w medycynie, jak i naukach technicznych, np.: zmęczenie materiału. W zależności od dziedziny, w której specjalizuje się definiujący, ujmowane jest ono z innego punktu widzenia. Według słownika języka polskiego to stan znużenia, wyczerpania wskutek wysiłku fizycznego lub psychicznego. Dla psychiatry zmęczenie - astenia oznacza zarówno subiektywne poczucie obniżonej sprawności fizycznej i psychicznej, ciągłego zmęczenia i łatwego wyczerpywania się po niewielkim nawet wysiłku, jak i rzeczywiste somatyczne wyczerpanie. Określenie to jest używane także w odniesieniu do zaburzeń pourazowych (np.: astenia poobozowa, pooperacyjna, cerebrastenia) oraz w odniesieniu do typów i zaburzeń osobowości [5]. Psycholog stwierdzi, że zmęczenie to stan wewnętrzny wynikający z przedłużającego się wysiłku i leżący u podstaw obniżonej zdolności do

działania, uczucia znużenia i beziły [136]. Klinikista neurolog określa zmęczenie jako trudność w świadomym zapoczątkowaniu i utrzymaniu aktywności [32]. Z punktu widzenia fizjologii wysiłku fizycznego zmęczeniem nazywamy zmniejszenie zdolności do pracy spowodowane wysiłkiem [123]. Definicję, która chyba najdokładniej opisuje powstawanie zmęczenia fizjologicznego, zaproponował Kozłowski i wsp. – zmęczenie to stan organizmu, rozwijający się w czasie wykonywania pracy fizycznej lub umysłowej, charakteryzujący się :

- zmniejszeniem zdolności do pracy
- nasileniem się odczucia ciężkości wysiłku
- osłabieniem chęci kontynuowania pracy (motywacji) [87].

Zarówno w przytoczonych powyżej definicjach, jak i klasyfikacji uwzględniającej przyczyny zmęczenia fizjologicznego podkreśla się dwa aspekty zmęczenia: fizyczny i psychiczny.

Zmęczenie fizyczne można podzielić na:

- ogólne – będące skutkiem aktywności całego organizmu
- lokalne – powstające w wyniku aktywności określonych grup mięśniowych, np.: mięśni akomodacyjnych oka – zmęczenie wzrokowe, określonych neuronów – zmęczenie neuronowe bądź wynikające z obniżonej reaktywności narządu zmysłu, następującej po przedłużonej ekspozycji na stymulację – zmęczenie sensoryczne.

Zmęczenie psychiczne – jest wynikiem długotrwałego posługiwania się operacjami umysłowymi, tj: rozwiązywanie problemów, wnioskowanie, przypominanie itp.. Objawem tego rodzaju zmęczenia jest obniżenie sprawności intelektualnej w zakresie zdolności do przyswajania wiedzy, koncentracji uwagi, kojarzenia, percepcji.

2.2. Zmęczenie związane z chorobą nowotworową (CRF - cancer related fatigue)

W medycznym piśmiennictwie angielskim przy opisie zmęczenia pojawiają się określenia – *asthenia*, *tiredness*, *fatigue*. Astenia z greckiego *asthenos* – (a) brak (*thenia*) siła, wigor, jest określeniem szerzej używanym w psychiatrii. Według Oksfordzkiego słownika języka angielskiego różnica między *tiredness* i *fatigue* wynika ze stopnia natężenia tego objawu - *fatigue* to *great tiredness*. Zatem *fatigue* jest bardziej intensywnym doznaniem. W języku polskim mimo wielu określeń słowa zmęczony, tj. znużony, sterany, wyczerpany, zmordowany, strudzony, skonany, osłabiony, omdlały,

ledwie żywy nie znajdujemy właściwego odpowiednika uwidaczniającego różnicę między stosowanymi w piśmiennictwie *tiredness* i *fatigue*. Opisowo można powiedzieć, że *tiredness* to uczucie, które zdarza się każdemu, np. na koniec intensywnie przeżytego dnia, ustępujące po krótkim wypoczynku (zmęczenie fizjologiczne), a *fatigue* to całodzienny brak energii, inny niż zwykle lub nadmierne zmęczenie całego ciała niezmniejszające się po spoczynku (zmęczenie patologiczne). Znalezienie właściwego określenia, które byłoby jednoznaczne dla naszych pacjentów, nie jest łatwe. Ze wstępnych badań własnych wśród pacjentów z chorobą nowotworową wynika, że najchętniej wybieranymi określeniami opisującymi samopoczucie w przebiegu choroby nowotworowej jest na pierwszym miejscu osłabienie, a na drugim zmęczenie. W opinii większości chorych zmęczenie jest raczej skutkiem wykonanej wcześniej pracy, natomiast osłabienie towarzyszy chorobie.

Problem właściwego nazewnictwa istnieje również w innych językach, np. języku niemieckim [59].

W przypadku różnorodności określeń problemu zmęczenia w przebiegu choroby nowotworowej w języku angielskim zdecydowano się stworzyć nowy termin - zmęczenie związane z chorobą nowotworową (cancer related fatigue - CRF). Definicja ta podkreśla związek prowadzonego leczenia onkologicznego, jak i samej choroby nowotworowej z powstawaniem zmęczenia. Według National Comprehensive Cancer Network (NCCN) CRF to – „przetrwale, subiektywne poczucie osłabienia lub wyczerpania, związane z chorobą nowotworową lub jej leczeniem, które nie jest proporcjonalne do ostatnio wykonywanej aktywności oraz które zakłóca normalne funkcjonowanie” [113].

W celu właściwego zrozumienia i rozpoznawania problemu CRF przez klinicystów Cella zaproponował kryteria diagnostyczne dla zmęczenia spowodowanego chorobą nowotworową. Obecnie prowadzone są prace w celu włączenia CRF na listę jednostek chorobowych w Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10. Proponowane kryteria rozpoznawania pokazuje tabela nr 1 [30]. Przedstawiony poniżej projekt rozpoznawania CRF nie jest jeszcze ogólnie przyjęty i stosowany.

Tabela nr 1. Szkic propozycji kryteriów ICD-10 służących do rozpoznawania zmęczenia związanego z chorobą nowotworową (CRF) [30].

6 lub więcej spośród podanych objawów obecnych codziennie lub prawie codziennie przez okres 2 tygodni, w przeciągu ostatniego miesiąca. Przynajmniej jednym objawem jest A1 znaczne zmęczenie.
<p>A1. znaczne zmęczenie, obniżona energia lub zwiększona potrzeba odpoczynku; nieadekwatne do ostatnich zmian aktywności</p> <p>A2. skargi na ogólne osłabienie i ciężkość kończyn</p> <p>A3. zmniejszenie koncentracji lub uwagi</p> <p>A4. obniżona motywacja lub zainteresowanie w podejmowaniu zwykłych aktywności</p> <p>A5. bezsenność lub hypersomnia</p> <p>A6. brak poczucia odprężenia i regeneracji sił po nocnym wypoczynku</p> <p>A7. uświadomiona potrzeba walki z obehwładniającą becznością</p> <p>A8. zaznaczona reaktywność emocjonalna (np. smutek, frustracja, drażliwość) na poczucie zmęczenia</p> <p>A9. trudności w wykonywaniu codziennych czynności z powodu uczucia zmęczenia</p> <p>A10. dostrzegalne problemy z pamięcią krótkotrwałą</p> <p>A11. zmęczenie po wysiłku trwające kilkanaście godzin</p>
B. Objawy klinicznie powodujące znaczący distress lub upośledzenie w socjalnym, zawodowym czy innym ważnym obszarze funkcjonowania.
C. Obecność dowodów z wywiadu, badania fizykalnego, badań laboratoryjnych potwierdzających, że objawy są konsekwencją nowotworu lub leczenia onkologicznego.
D. Objawy nie są pierwotnie konsekwencją współistniejących zaburzeń psychicznych, tj duża depresja, zaburzenia somatyzacyjne, czy delirium.

3. Mechanizmy powstawania zmęczenia fizjologicznego

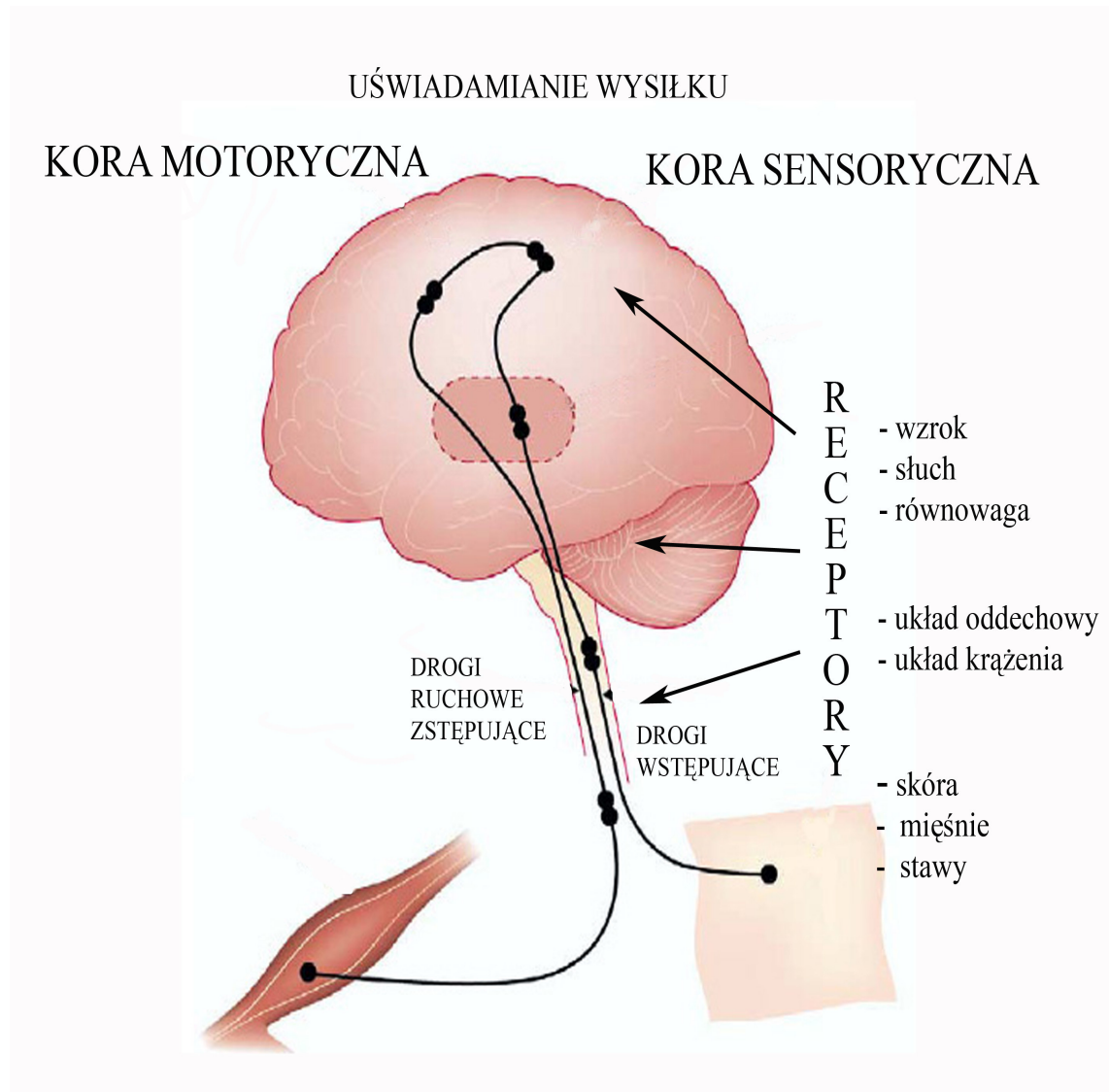
Zmęczenie jest nie tylko stanem rozwijającym się podczas wykonywania pracy fizycznej, ale także umysłowej. W odniesieniu do aktywności fizycznej charakteryzuje się zmniejszaniem się zdolności mięśni do pracy [36]. W aspekcie psychicznym wyraża się pogarszaniem zdolności do poprawnego wykonywania zadań umysłowych [15].

3.1. Zmęczenie powodowane wysiłkiem fizycznym

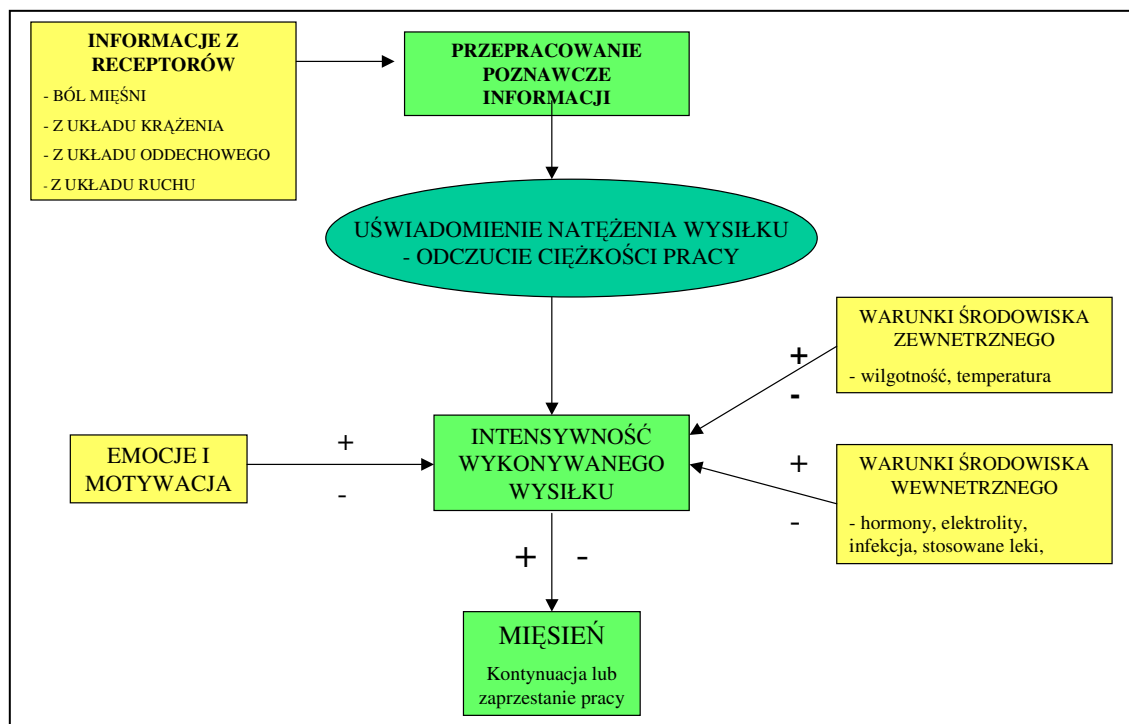
Realizacja wszystkich ruchów wykonywanych podczas wysiłku fizycznego oraz możliwość świadomego utrzymania aktywności zachodzi dzięki współgraniu funkcjonalnemu i strukturalnemu układowi nerwowemu, mięśniowemu i sensorycznemu [32, 36]. Zasadniczą rolę w podejmowaniu aktywności fizycznej odgrywają procesy decyzyjne, m.in. motywacja do działania. Niezbędne jest współdziałanie wszystkich struktur związanych z realizacją zamierzonych ruchów od ośrodków korowych poprzez motoneurony po receptory obwodowe w tkance mięśniowej. Ważne jest również wzajemne oddziaływanie pomiędzy układem nerwowym a układem krążenia i oddechowym, które biorą udział w dostosowywaniu organizmu do poziomu wykonywanego wysiłku fizycznego [36].

Rozpoczęcie świadomego wysiłku fizycznego zależne jest od prawidłowego przepływu impulsów w układzie motorycznym i sensorycznym [32]. Schematycznie procesy te przedstawia rycina nr 1. Sygnały docierające z receptorów w skórze, mięśniach, stawach, z układu oddechowego, krążenia, odbierających bodźce wzrokowe, słuchowe, sterujących równowagą docierają do kory sensorycznej. Następnie po przepracowaniu poznawczym aferentnych informacji aktywowana kora motoryczna pobudza jądra motoryczne pnia mózgu oraz komórki rogów przednich rdzenia kręgowego. Dalej za pomocą nerwów obwodowych impulsy docierają do złącza nerwowo-mięśniowego. Pod wpływem tej stymulacji w mięśniu dochodzi do zmian prowadzących do skurczu mięśnia. W prawidłowym działaniu opisanego układu ważne są także mechanizmy zabezpieczające przed nadmiernym wysiłkiem czyli wyczerpaniem organizmu rycina nr 2.

Rycina nr 1. Schemat współdziałania struktur układu nerwowego podczas wykonywania wysiłku fizycznego.



Rycina nr 2. Mechanizmy regulacyjne zabezpieczające przed nadmiernym wysiłkiem.



Przetworzone informacje docierające z receptorów w m.in. pracujących mięśniach oraz z narządów wewnętrznych i środowiska zewnętrznego integrowane są w OUN powodując odczucie ciężkości pracy / uświadomienie ciężkości wysiłku [123]. Sygnały te pobudzają lub hamują odpowiednie struktury układu motorycznego odpowiedzialnego za utrzymywanie lub zaniechanie dalszego wysiłku. Dodatkowo wpływ na podtrzymanie lub rezygnację z wysiłku fizycznego ma układ limbiczny odpowiedzialny m.in. za motywację, emocje. W niektórych przypadkach, mimo rozwoju zmęczenia, czynniki motywacyjne skłaniają do kontynuacji aktywności, co doprowadza do zwiększonego „kosztu fizjologicznego” wysiłku.

Cechą charakterystyczną zmęczenia fizjologicznego jest fakt, iż po zakończonym wysiłku utrzymuje się przez różnie długi okres, aż do momentu likwidacji zmian odpowiedzialnych za jego przyczynę. Dotyczy to wyrównania zaburzeń organicznych, np.: gospodarki wodno-elektrolitowej, kwasowo-zasadowej, zmian w mięśniach, jak i zaburzeń funkcjonalnych. Zmiany zmęczeniowe rozwijające się w OUN prowadzą do upośledzenia mechanizmów regulacyjnych i w ten sposób wpływają na funkcjonowanie narządów [87].

Wcześniejsze teorie zmęczenia mięśniowego brały pod uwagę jedynie zaburzenia metaboliczne zachodzące w tkance mięśniowej. Kluczową rolę odgrywać miał przede wszystkim deficyt substancji energetycznych oraz akumulacja produktów

przemiany materii. Zaburzeniom przewodnictwa nerwowego przypisywano drugorzędną rolę [147]. Obecnie wiadomo, że w etiologii zmęczenia mięśniowego biorą udział wszystkie poziomy układu motorycznego od zaburzeń w drogach zstępujących do redukcji aktywności białek kurczliwych mięśni [49]. Dla łatwiejszego opisu zmęczenia stosuje się podział na zmęczenie obwodowe i ośrodkowe. Podkreśla się fakt, iż oba rodzaje zmęczenia występują zawsze łącznie [36, 87].

3.1.1. Zmęczenie obwodowe

Istnieją rozbieżne definicje zmęczenia obwodowego. Według Kozłowskiego zmęczenie obwodowe obejmuje zmiany w samym mięśniu [36], Chaudhuri i wsp. twierdzi, że wiąże się ze zmianami w mięśniu i złączy nerwowo-mięśniowym [32] lub zmianami w mięśniu i neurotransmisji w obrębie nerwów obwodowych [155].

W trakcie wykonywania pracy przez mięśnie stopniowo obserwuje się zmniejszenie zdolności komórek mięśniowych do skurczu. Przejawia się to zmniejszeniem siły i szybkości skurczów [87, 123]. Dokładny mechanizm powstawania zmęczenia mięśni nie jest jednak wyjaśniony. Do najważniejszych metabolicznych przyczyn można zaliczyć:

1. Niedobór/wyczerpanie substancji energetycznych potrzebnych do skurczu:
 - niedobór adenosynotryfosforanu (ATP) [87, 180],
 - spadek ilości energii uzyskanej z hydrolizy ATP [180]
 - niedobór glikogenu w mięśniu [87, 125, 181],
 - niedobór fosfokreatyny [87, 125].
2. Akumulację produktów przemiany materii w mięśniu:
 - wzrost stężenia fosforanu nieorganicznego, będącego produktem hydrolizy ATP [87, 180],
 - wzrost koncentracji adenosynodifosforanu w mięśniu [180]
 - wzrost stężenia amoniaku [180]
 - wzrost koncentracji inozynomonofosforanu [180]
 - zakwaszenie wewnątrzkomórkowe [125, 180]. Według Allen i Westerblad zakwaszenie ma niewielki bezpośredni wpływ na tworzenie siły mięśni [6, 173].
 - wzrost stężenia kwasu mlekowego [87, 125].
3. Uszkodzenie włókien mięśniowych [87, 147] - dowodem uszkodzenia błony komórkowej miocytów jest podwyższone stężenie enzymów pochodzących z komórek

mięśniowych tj. kinaza kreatynowa, mioglobina. Po intensywnym wysiłku fizycznym obserwuje się mioglobinurię powysiłkową.

W wyniku powyższych zmian metabolicznych może dochodzić do upośledzenia sprzężenia elektromechanicznego. Polega to na hamowaniu przez jony wodoru wiązania i uwalniania jonów wapniowych z siateczki endoplazmatycznej w reakcji na pobudzenie. Zastosowanie kofeiny powoduje stymulację uwalniania jonów wapnia z siateczki endoplazmatycznej i regenerację siły skurczu w mięśni uprzednio zmęczonym [87].

Dodatkowo czynnikami przyspieszającymi narastanie zmęczenia mogą być:

- odwodnienie [87]. Według wcześniejszych badań zakładano, że odwodnienie poprzez nasilanie gromadzenia się jonów wodorowych i fosforanów podczas wysiłku mięśniowego mogło odpowiadać za powstawanie zmęczenia mięśniowego [49]. Według nowszych badań Montain i wsp. odwodnienie prawdopodobnie nie ma bezpośredniego wpływu na powstawanie zmęczenia mięśniowego. Redukuje ok. 15% wytrzymałość mięśni, natomiast nie wpływa na siłę mięśni oraz nie wpływa na gromadzenie się jonów wodorowych i fosforanów [120].
- wysoka wilgotność powietrza [181]
- spadek ciśnienia atmosferycznego [181]
- niedobór tlenu [43, 147],
- wzrost temperatury mięśni, który może wpływać na aktywność enzymów i funkcję aparatu kurczliwego [87]
- obniżenie temperatury mięśnia może niekorzystnie wpływać na przewodzenie pobudzeń w złączy nerwowo mięśniowym [87]

Powstające w pracujących mięśniach zmiany metaboliczne częściowo są kompensowane przez rekrutowanie większej liczby jednostek motorycznych tzn. angażowanie do pracy nowych włókien mięśniowych [87].

Mechanizmy prowadzące do rozwoju zmęczenia mięśniowego zależne są od czasu trwania wysiłku, jego intensywności oraz stopnia wytrenowania ćwiczącego. W przypadku krótkotrwałych, ciężkich wysiłków rozwój zmęczenia przypisuje się upośledzeniu funkcjonowania aparatu skurczowego mięśnia w wyniku powstającej kwasicy związanej z nasileniem przemian beztlenowych. Pod uwagę również bierze się wyczerpanie zawartości fosfokreatyny, zmniejszenie zasobów ATP, zakłócenie równowagi jonów potasowych w środowisku wewnętrznym i zewnętrznym komórek

mięśniowych [123]. Podczas bardzo intensywnych wysiłków (maksymalne skurcze izometryczne, bieg sprinterski) zmęczenie wynika najprawdopodobniej ze zmniejszenia częstotliwości pobudzeń komórek mięśniowych związanego z upośledzeniem przewodzenia impulsów przez złącze nerwowo-mięśniowe tzw. zmęczenie synaptyczne [87]. Ciężkie wysiłki mogą powodować również zmiany strukturalne w błonie komórkowej przyczyniając się do zmian jej pobudliwości [87]. W czasie długotrwałych wysiłków o umiarkowanej lub małej intensywności czynnikami prowadzącymi do rozwoju zmęczenia mogą być: wyczerpanie zasobów glikogenu w mięśniach, odwodnienie, wzrost temperatury ciała [87, 123]. Przy obciążeniach statycznych zmęczenie może pojawiać się w związku z utrudnionym odpływem i dopływem krwi do pracujących mięśni [87, 123]. Przy takim samym obciążeniu zakres zmian metabolicznych (wytwarzanie mleczanu, ubytek glikogenu, zmiana temperatury) jest większy u osób niewytrenowanych. Podczas wysiłków o indywidualnie maksymalnej mocy głębokość zmian zmęczeniowych w mięśniach jest większa u osób wytrenowanych, gdyż zdolne są one do wykonania większej pracy. Mimo to tolerancja zmęczenia jest u nich większa. Lepsza tolerancja najprawdopodobniej związana jest ze zmianami w ośrodkowym układzie nerwowym, a nie ze zmianami treningowymi w mięśniach [87].

3.1.2. Zmęczenie ośrodkowe

W przypadku zmęczenia ośrodkowego większość badaczy zgadza się, że jest ono stanem, który dotyczy struktur OUN i obejmuje zmiany lub zaburzenia w neuroprzebieżności na tym poziomie [32, 36, 155]. Według Davis zmęczenie ośrodkowe jest podtypem zmęczenia związanego ze specyficznymi zmianami w OUN (ośrodkowym układzie nerwowym), które nie mogą być wytłumaczone przez oznaki zmęczenia mięśniowego [43]. Najprawdopodobniej procesy zachodzące w OUN podczas wysiłku fizycznego mają decydującą rolę w kształtowaniu ogólnego obrazu zmęczenia. Kozłowski wyróżnia trzy składowe w patofizjologii zmęczenia ośrodkowego:

- procesy czynnie ograniczające zdolność kontynuowania wysiłku lub zwiększania jego intensywności,
- zmniejszenie sprawności niektórych funkcji OUN w następstwie zmian jego aktywacji,

- rozległe upośledzenia funkcji OUN w wyniku zaburzeń homeostazy organizmu.

Mechanizmy czynnej obrony przed przeciążeniem wysiłkiem, powstawanie odczucia ciężkości pracy opisano wcześniej (rycina nr 2).

Poziom aktywacji OUN warunkowany jest między innymi przez twór siatkowaty. Odbiera on impulsację afferentną z receptorów, a następnie pobudza lub hamuje korę mózgową oraz ośrodki podkorowe. Determinuje sprawność np.: kontroli ruchów, koncentracji uwagi, kojarzenia, zapamiętywania. Istnieje zależność (w kształcie odwróconej litery U) pomiędzy poziomem aktywacji OUN a sprawnością wymienionych funkcji. Zarówno podczas wysiłku fizycznego, jak i umysłowego poziom aktywacji OUN na ogół wzrasta. Początkowo sprzyja to usprawnieniu koordynacji ruchów, sprawności psychofizycznej i intelektualnej. Przekroczenie pewnego poziomu (optimum) prowadzi do pogorszenia funkcjonowania OUN. Ruchy stają się nieprecyzyjne, gdyż pobudzenie może obejmować zbędne grupy mięśniowe. Zakłóceniu ulega także regulacja czynności wegetatywnych.

Ciężkie i długotrwałe wysiłki, zwłaszcza w niesprzyjających warunkach powodują zmiany w homeostazie organizmu, takie jak kwasica, hipoglikemia, wzrost osmolarności płynów ustrojowych oraz upośledzenie nie tylko funkcji OUN w zakresie mechanizmów motywacyjnych i wykonawczych związanych bezpośrednio z wysiłkiem, ale praktycznie wszystkich czynności OUN [87] - zaczynając od osłabienia na utracie świadomości i drgawkach kończąc.

Postulowane mechanizmy doprowadzające do zmęczenia ośrodkowego przedstawiono poniżej.

- Obniżenie poziomu glukozy w surowicy, a co za tym idzie także w mózgu prowadzi do ograniczenia zużycia glukozy przez niektóre jego regiony związane z kontrolą aktywności motorycznej [125]. Według Górskiego ten mechanizm jest najczęstszą przyczyną zmęczenia ośrodkowego podczas długotrwałego wysiłku [181].
- Powstawanie i wzrost stężenia związków takich jak: jony wodorowe, potasowe, bradykininy, fosforany, prostaglandyny prawdopodobnie poprzez ich związanie ze specyficznym receptorem dla zmęczenia w pracującym mięśniu powoduje przewodzenie sygnału do mózgu i powstanie zmęczenia ośrodkowego [125].
- Wzrost stężenia serotoniny (5-HT) w niektórych neuronach zaangażowanych w kontrolę aktywności motorycznej w mózgu jest przyczyną zmęczenia o charakterze ośrodkowym [125, 181]. Hipoteza ta zakłada, że czynniki

prowadzące do wzrostu poziomu serotoniny w neuronach presynaptycznych powodują zwiększone uwalnianie 5-HT do przestrzeni międzysynaptycznej podczas stymulacji. Zwiększa się zatem stymulacja przez 5-HT neuronów postsynaptycznych. Prowadzić więc może to do pojawienia się poczucia zmęczenia. Synteza 5-HT kontrolowana jest m.in. przez ilość tryptofanu (TRP) – prekursora 5-HT, dyfundującego przez barierę krew-mózg. Wraz ze wzrostem jego stężenia wzrasta stężenie 5-HT [125]. Transport TRP do mózgu zależy jest nie tylko od jego stężenia we krwi ale i od stężenia rozgałęzionych aminokwasów (BCAA), bowiem współzawodniczą one o ten sam transporter. Podczas nasilonego wysiłku mięśniowego BCAA zużywane są przez mięśnie i spada ich stężenie we krwi, zatem więcej TRP przechodzi do mózgu. TRP dyfunduje przez barierę krew-mózg w formie niezwiązanej z białkami. Dodatkowo podczas ćwiczeń wzrasta poziom wolnych kwasów tłuszczowych (FFA). FFA i TRP współzawodniczą o te same miejsca wiążące albumin. Wzrost stężenia FFA skutkuje wzrostem wolnego niezwiązanego z białkami TRP we krwi co zwiększa jego przechodzenie do mózgu [125]. Badania z doustnym podawaniem BCAA wykazały zmniejszenie transportu TRP do OUN. Powodowało to zmniejszenie syntezy 5-HT i redukcję poziomu zmęczenia, aczkolwiek w nieznacznym stopniu [14]. Jak dotąd teoria ta nie jest jeszcze powszechnie akceptowana [125].

- Prawdopodobnie również zmiany stężeń dopaminy i norepinefryny w OUN podczas wysiłku fizycznego są przyczyną ośrodkowego zmęczenia [43].
- Innym postulowanym mechanizmem wystąpienia zmęczenia ośrodkowego jest toksyczne działanie amoniaku, którego wyraźny wzrost we krwi i w pocie stwierdza się w wysiłkach długotrwałych [123, 181]. Inną przyczyną może być hipertermia [181].

3.2. Zmęczenie psychiczne

Fizjologicznie zmęczenie psychiczne powstaje pod wpływem wyteżonej pracy umysłowej. Obserwuje się je również podczas wykonywania powtarzających się monotonnych ruchów. Objawia się pogorszeniem funkcjonowania poznawczego. Powodować może zaburzenia koordynacji psychoruchowej, wykonywania zadań

umysłowych, takich jak zapamiętywanie, przypominanie, rozumowanie, koncentracja uwagi [140].

Podstawą badań prowadzonych nad zmęczeniem psychicznym u ludzi aktywnych zawodowo była chęć poprawy efektywności ich pracy oraz zapobieganie popełnianiu błędów szczególnie podczas wykonywania ważnych, jednostajnych zadań (kierowanie samochodem, pociągiem), w których pomyłki mogłyby wiązać się z poważnymi konsekwencjami.

Podjęto także próbę identyfikacji czynników mogących predysponować do rozwoju zmęczenia psychicznego. Poniżej wymienione są niektóre z nich.

1. Czynniki związane z pracą zawodową:

- warunki wykonywania pracy, wysokie wymagania [4, 67]. Obciążenie fizyczne i praca „niesiedząca” nie były związane z większym zmęczeniem psychicznym [4],
- konflikty międzypersonalne [67],
- swoboda podejmowania decyzji [27],
- słabe wsparcie socjalne [27],
- nadmierne zaangażowanie w pracę, brak umiejętności oderwania się „niemyślenia” o pracy w czasie wolnym [4].

2. Czynniki związane ze stylem życia:

- nadwaga i brak aktywności fizycznej u mężczyzn [26],
- niedowaga u kobiet [26],
- zaburzenia snu (główna przyczyna zmęczenia psychicznego, a nie senności według Akestedt) i chrapanie [4].

3. Płeć żeńska [4].

Dotychczasowa wiedza na temat mechanizmów powstawania zmęczenia psychicznego jest dosyć ograniczona. Tops i wsp. charakteryzują zmęczenie psychiczne jako zaburzoną równowagę pomiędzy włożonym w pracę wysiłkiem a nagrodą. Podczas natężonego wysiłku, kiedy uświadomiony wkład pracy nie jest adekwatny do nagrody, czynniki motywacyjne skłaniają do zaniechania pracy wraz z poczuciem zmęczenia. Na podstawie dotychczasowych badań sugeruje się, że zmęczenie psychiczne związane jest ze zmniejszoną aktywnością układu dopaminergicznego jąder podstawy i ACC (anterior cingulate cortex) jako struktur związanych z zachowaniem i układem nagrody [15]. Teorię wpływu zaburzeń przekąźnictwa glutaminergicznego na powstawanie zmęczenia psychicznego

przedstawili Ronnback i Hansson [140]. Kozłowski uważa, że pod wpływem powtarzalnych słabych bodźców (np.: monotonna praca) dochodzi do habituacji i obniżenia poziomu aktywacji OUN. Związane jest z tym także poczucie senności. Jednak zasypianie i sen mogą być w tym przypadku utrudnione. Zaburzeniu ulega także regulacja funkcji wegetatywnych [87].

4. Problem zmęczenia w populacji ogólnej i chorobach przewlekłych innych niż nowotworowa

Zmęczenie jest doświadczeniem powszechnym i prawdopodobnie jednym z najczęściej występujących objawów w populacji ogólnej. W badaniu David tylko 18 % badanych nie zgłaszało zmęczenia wcale [42]. Zmęczenie krótkotrwałe nie powoduje niepokoju, natomiast przedłużające się staje się czynnikiem negatywnie wpływającym na jakość życia. Trwające ponad 6 miesięcy określane jest mianem przewlekłego. Z literatury medycznej wiadomo, że częstość zmęczenia w populacji ogólnej waha się od 7% do 42% [33, 94, 97]. Widoczne w badaniach rozbieżności dotyczące częstości występowania zmęczenia wynikają najprawdopodobniej z różnych sposobów pomiaru zmęczenia (różne aspekty). Mogą zależeć także od momentu badania, okresu jaki dane badanie obejmuje oraz badanej populacji.

Wśród pacjentów lekarza pierwszego kontaktu zmęczenie występuje na poziomie 10-24% [88, 155]. Cathebras, badając pacjentów ambulatoryjnych wykazał, że 13,6% skarżyło się na zmęczenie, a dla 6,7 % z nich była to główna dolegliwość [29].

Biorąc pod uwagę czas trwania zmęczenia David wskazuje, że na zmęczenie trwające ponad miesiąc skarżyło się około 10 % mężczyzn i kobiet [42]. Według innych badaczy częstość zmęczenia przewlekłego waha się pomiędzy 11,3% [172], 19% [25], a 27% [12]. W populacji norweskiej zmęczenie trwające powyżej 6 miesięcy występuje u 11,4 % [98]. Bates wykazał, że zmęczenie przewlekłe u 69% badanych wynikało ze złego stanu zdrowia zarówno w aspekcie fizycznym, jak i psychicznym. U 8,5 % początkowo nie udało się stwierdzić żadnej przyczyny. Później wykazano, że ponad ¼ z nich miała niedoczynność tarczycy [12]. Rocznie na zmęczenie chroniczne zapada 370 osób na 100 000 [90].

Analizując poszczególne aspekty zmęczenia w populacji duńskiej wykazano, że spośród zmęczonych najwięcej osób zgłaszało zmęczenie ogólne oraz fizyczne, a najmniej zredukowaną motywację [169].

Zmęczenie towarzyszy również chorobom przewlekłym, tj. AIDS, niewydolność serca, przewlekła obturacyjna choroba płuc, przewlekłe choroby nerek, stwardnienie rozsiane (SM), przewlekłe choroby wątroby, toczeń rumieniowaty układowy (SLE).

Częstość występowania zmęczenia w poszczególnych jednostkach pokazuje metaanaliza Solano [150], tabela nr 2.

Tabela nr 2. Częstość występowania zmęczenia w przebiegu zaawansowanego stadium chorób przewlekłych za Solano [150].

nowotwory	AIDS	choroby serca	POCHP	choroby nerek
32-90 %	54-85 %	69-82 %	68-80 %	73-87 %

W SLE zmęczenie występuje u ok. 76% pacjentów. Stwierdzono również zależność pomiędzy natężeniem zmęczenia a obniżeniem liczby limfocytów oraz aktywnością choroby [177].

Problem zmęczenia w przebiegu stwardnienia rozsianego dotyczy średnio 76-92% pacjentów [35, 52]. Najnowsze badania stwierdzają zależność pomiędzy zmęczeniem psychicznym w SM a depresją [35, 52] oraz lękiem [52]. Wcześniejsze badania Krupp i wsp. nie wykazywały takiego związku [89]. Badania Chwastiak i wsp. nie wykazały również zależności między lękiem a zmęczeniem w SM [35]. Zmęczenie nie koreluje z czasem trwania choroby, ze stopniem uszkodzenia neurologicznego i stopniem niepełnosprawności [51, 89].

W przewlekłych chorobach wątroby zmęczenie także jest jednym z najczęściej występujących objawów. W przewlekłym zapaleniu wątroby typu C podczas leczenia interferonem 74% leczonych zgłaszało zmęczenie [179]. Według innego badania w hepatitis C i pierwotnej marskości żółciowej na zmęczenie skarży się ok. 80% chorych [80]. U tych chorych zaproponowano 4 mechanizmy powstawania zmęczenia [80]:

- psychologiczny,
- zmiany w układzie odpornościowym oraz prawdopodobny wpływ wydzielanych cytokin na OUN.
- nadreaktywność osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej spowodowana wpływem cytokin,
- upośledzenie neurotransmisji w zakresie układu serotonergicznego.

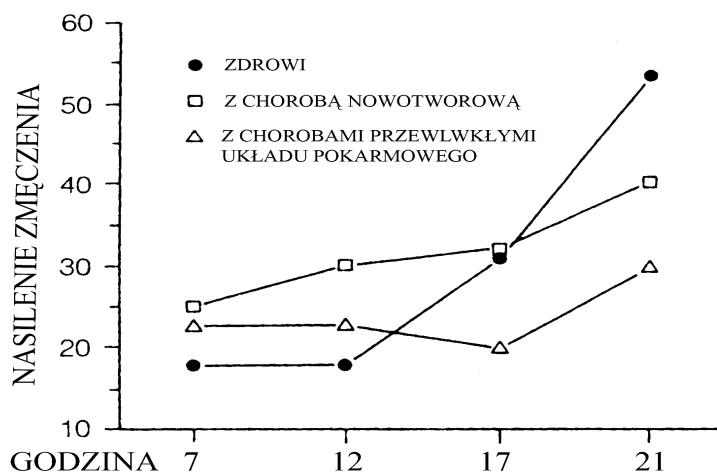
Problem zmęczenia w chorych dializowanych występuje u 73-87% badanych [129, 171]. W badaniu McCann i Boore wszyscy dializowani skarżyli się na zmęczenie [106]. W tej grupie chorych nie wykazano korelacji pomiędzy zmęczeniem a płcią, stanem cywilnym, czasem trwania dializ. Według McCann zmęczenie u chorych dializowanych w przebiegu krańcowej niewydolności nerek ma charakter głównie fizyczny, ogólny i związany jest ze zmniejszoną motywacją [106].

Istnieją próby wyodrębnienia wspólnego mechanizmu zmęczenia w przebiegu chorób przewlekłych. Doniesienia na ten temat są jak dotąd niejednoznaczne. Jones i Swain [78, 79, 155] postulują ośrodkowy mechanizm zmęczenia natomiast Goldblat [60] obwodowy. W przypadku zmęczenia w przebiegu zastoinowej niewydolności krążenia mechanizm obwodowy jest najbardziej prawdopodobny. Według badań Minotti i wsp. zmęczenie u tych chorych powodowane jest uszkodzeniem komórek mięśniowych [112]. Potwierdzeniem tej tezy są badania Vescovo [162] i Libera [95] stwierdzające obecność nasilonej apoptozy w mięśniach szkieletowych chorych z zastoinową niewydolnością serca oraz zaburzenia równowagi pomiędzy procesami katabolicznymi i anabolicznymi. Zaburzenia te nasilają substancje prozapalne, takie jak np.: TNF alfa, które prowadzą do powstania miopatii, powodującej zmniejszenie wydolności mięśni. Skutkiem tego może być powstanie zmęczenia obwodowego.

5. Różnice w postrzeganiu zmęczenia u zdrowych i chorych

Natężenie zmęczenia w zależności od pory dnia u zdrowych, chorych na nowotwory oraz u pacjentów z przewlekłymi chorobami przewodu pokarmowego o podłożu zapalnym obrazuje rycina nr 3.

Rycina nr 3. Krzywe poczucia zmęczenia w ciągu doby w poszczególnych grupach badanych za Glaus [57].



Najbardziej widoczne wahania poziomu zmęczenia w ciągu doby obserwowano u ludzi zdrowych. Największe nasilenie w godzinach wieczornych (zmęczenie pracą) i najmniejsze rano, co wskazuje na fakt, że wypoczynek nocny jest czynnikiem znamienne zmniejszającym poziom zmęczenia. U badanych z chorobą nowotworową zwraca uwagę mniejsza amplituda zmian w ciągu dnia, wyższy wyjściowy poziom zmęczenia w godzinach porannych oraz brak znacznego wzrostu jego natężenia w godzinach wieczornych. W grupie chorych na choroby przewlekłe poziom zmęczenia w godzinach porannych jest także wyższy niż u zdrowych. Nie obserwuje się jednak istotnego wzrostu natężenia zmęczenia w godzinach wieczornych [57].

Umieszczenie poczucia zmęczenia, jak wskazuje badanie Glaus, zależne jest od współistniejących chorób. Szczegóły pokazuje tabela nr 3.

Tabela nr 3. Umiejscowienie zmęczenia w poszczególnych grupach - możliwych kilka odpowiedzi za Glaus [57].

Lokalizacja	Zdrowi (%)	Bez nowotworu (%)	Z nowotworem (%)
Całe ciało	50	70	90
Głowa	26,6	8,3	0
Nogi	33,3	0	5
Oczy	23,3	8,3	0
Tułów	13,3	41,6	25
Ramiona	0	0	0

U ludzi zdrowych widoczna jest tendencja do konkretnej lokalizacji zmęczenia. Związane jest to prawdopodobnie z określonym typem pracy wykonywanej w ciągu dnia. U chorych z nowotworami najwyraźniej widoczny jest fakt braku dokładnego umiejscowienia zmęczenia, co podyktowane jest jego ogólnym niespecyficznym i niezwiązanym z pracą charakterem.

Chorzy na nowotwory i osoby zdrowe w inny sposób wyrażają poczucie zmęczenia. Istniejące różnice przedstawia tabela nr 4.

Według autorki zmęczenie można opisywać w 3 aspektach: fizycznym, afektywnym i kognitywnym [59]. Porównując zdrowych i chorych na nowotwory, należy podkreślić, że najczęściej zaznaczanymi aspektami zmęczenia w obu grupach były objawy fizyczne. Objawy kognitywne i afektywne wydatniej zaznaczone były u chorych z nowotworami [59].

Porównując stopień nasilenia zmęczenia w populacji pacjentów ambulatoryjnych i chorych na nowotwory, Stone wykazał, że u 75% badanych z chorobą nowotworową obserwowano zmęczenie o dużym nasileniu, tzn. wyższym niż zmęczenie obserwowane u 95 % pacjentów bez nowotworu [153].

Tabela nr 4. Opis słowny zmęczenia u chorych na nowotwory i u zdrowych w poszczególnych obszarach [59].

	Chorzy z nowotworami	Zdrowi
fizyczny aspekt zmęczenia	<ol style="list-style-type: none"> 1. obniżona aktywność fizyczna 2. osłabienie, brak sił 3. nasilona potrzeba snu (silniejsza niż przed chorobą) 4. nasilone zmęczenie (silniejsze niż przed chorobą) 5. nasilona potrzeba odpoczynku (silniejsza niż przed chorobą) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. zmęczenie po pracy w ciągu dnia 2. zmęczenie po ćwiczeniach fizycznych 3. chęć pójścia do łóżka, położenia się, odpoczynku, ciszy 4. zwolnienie tempa 5. poczucie ciężkości kończyn, nóg, powiek 6. poczucie wyczerpania, wypalenia, niemoc zrobienia niczego więcej 7. osłabienie
afektywny aspekt zmęczenia	<ol style="list-style-type: none"> 1. obniżona motywacja 2. potrzeba pomocy osób drugich do przezwyciężenia bezczynności 3. brak energii 4. smutek 5. lęk 6. brak ducha walki 	<ol style="list-style-type: none"> 1. utrata energii, zainteresowań 2. depresyjny nastrój 3. chęć wycofania się, unikanie problemów 4. poczucie poddenerwowania
kognitywny aspekt zmęczenia	<ol style="list-style-type: none"> 1. brak koncentracji 2. problemy z myśleniem 3. psychiczne zmęczenie 4. problemy ze snem w nocy 5. osłabienie 	<ol style="list-style-type: none"> 1. brak koncentracji, łatwe zapominanie, brak możliwości skupiania uwagi 2. trudność w dobieraniu słów 3. senność 4. „kotłowanie się myśli w głowie” przed snem i pragnienie „wyłączenia się” 5. złe samopoczucie

6. Zmęczenie w przebiegu choroby nowotworowej (CRF - cancer related fatigue)

6.1. Częstość występowania oraz czynniki pozostające w związku ze zmęczeniem w przebiegu choroby nowotworowej

Zmęczenie w przebiegu choroby nowotworowej jest częstym objawem. Według badań występuje u 60-90% chorych z nowotworami [48, 156]. W badaniu Gaston przeprowadzonym u chorych w zaawansowanych stadiach raka piersi 91% pacjentów zgłaszało zmęczenie [54].

Wiele czynników prawdopodobnie wpływa na częstość występowania zmęczenia w przebiegu nowotworu. Niektóre z nich przedstawiono w tabeli nr 5.

Tabela nr 5. Czynniki mogące wpływać na częstość występowania zmęczenia w przebiegu choroby nowotworowej [71].

Czynniki związane z chorobą nowotworową	Rodzaj nowotworu Umiejscowienie nowotworu Stopień zaawansowania nowotworu Uwalnianie cytokin
Konsekwencje choroby nowotworowej	Czynniki kliniczne – anemia, infekcje, zaburzenia metaboliczne, niedożywienie Obecność zaburzeń psychicznych – lęk, depresja Brak aktywności fizycznej
Czynniki związane z leczeniem	Radioterapia Chemioterapia Zabiegi chirurgiczne Leki - opioidy

Poza wymienionymi powyżej inną przyczyną wpływającą na wyniki częstości występowania zmęczenia jest użycie odmiennych narzędzi badawczych podczas pomiaru. Poniżej przedstawione zostaną dane dotyczące czynników mogących pozostawać w korelacji ze zmęczeniem w przebiegu choroby nowotworowej.

6.1.1 Czynniki społeczno-demograficzne

Czynniki społeczno-demograficzne zazwyczaj brane są pod uwagę w analizach dotyczących zmęczenia. Jednak ze względu na różnorodność badanych grup wyniki są trudne do interpretacji. Pojawiają się doniesienia o wyższym poziomie zmęczenia u

ludzi młodszych. W badaniu Ashbury obserwowano wyższy poziom zmęczenia u osób przed 65 rokiem życia [10]. Hickok stwierdził, że zmęczenie częściej występowało u młodszych <51 rż, ale także u starszych powyżej 70 rż. w porównaniu z chorymi pomiędzy 51-70 rż. [68]. Badania [68, 153, 168] nie potwierdzają związku zmęczenia z płcią i wiekiem, w przeciwieństwie do kanadyjskiej analizy, gdzie stwierdzono, że zmęczenie częstsze jest u kobiet [10].

6.1.2. Rodzaj nowotworu, jego umiejscowienie oraz stopień zaawansowania choroby

Niewiele badań mówi o zależności pomiędzy zmęczeniem a punktem wyjścia nowotworu. W badaniu Glaus wykazano, że w raku płuca, czerniaku i raku jajnika obserwuje się największe natężenie zmęczenia, natomiast w raku jąder i piersi najmniejsze. Vainio w swoim badaniu stwierdza, że istnieje statystycznie znamienna zależność między zmęczeniem a pierwotnym umiejscowieniem nowotworu. Najczęściej zmęczenie obserwowano w nowotworach układu chłonnego i krwiotwórczego, rakach dolnego odcinka przewodu pokarmowego i przełyku [159]. Andrykowski porównując poziom zmęczenia u kobiet ze złośliwymi nowotworami piersi (średnio ponad 2 lata po zakończeniu leczenia) i zmianami łagodnymi, wskazuje na wyższy poziom zmęczenia u kobiet z nowotworami złośliwymi. Nie wykazano jednak korelacji poziomu zmęczenia z rozległością zabiegu i czasem, który upłynął od zakończenia leczenia u pacjentek z nowotworem piersi [8]. Istnieją rozbieżności dotyczące związku stopnia zaawansowania choroby i poczucia zmęczenia. Według Glaus istnieje taka zależność [58], natomiast badania Stone [153] i Hickok [68] nie potwierdziły tej zależności.

6.1.3. Czynniki kliniczne – niedożywienie, niedokrwistość

W dużym badaniu Walsh nie znaleziono związku pomiędzy stanem ogólnym chorych a zmęczeniem [168]. Nie stwierdzono także zależności pomiędzy stanem odżywienia a zmęczeniem [118, 153]. Mendoza wykazał zależność pomiędzy CRF a poziomem albuminy [108]. U chorych z guzami litymi i nowotworami hematologicznymi hematokryt był czynnikiem predykcyjnym zmęczenia jedynie w grupie chorych z białaczkami, chłoniakami i szpiczakami [108]. Również w badaniu Stone znaleziono związek pomiędzy natężeniem zmęczenia a poziomem hematokrytu [154]. Znany jest związek pomiędzy niedokrwistością a jakością życia (QL). W

badaniach z rekombinowaną erytropetyną wykazano związek poziomu hemoglobiny z poziomem QL, ale nie bezpośrednio ze zmęczeniem [45]. Związek pomiędzy poziomem niedokrwistości a zmęczeniem nie jest jasny. Niektórzy autorzy sugerują, że zmęczenie może być bardziej związane ze zmianami stężenia hemoglobiny niż z jej poziomem [154]. Bruera oraz Dunn nie znalazł powiązania pomiędzy poziomem hemoglobiny a poczuciem zmęczenia u pacjentów w zaawansowanym stadium nowotworów [20, 48]. Wyższe poziomy hemoglobiny na początku leczenia mogą wiązać się z opóźnionym początkiem wystąpienia zmęczenia, krótszym okresem trwania oraz mniejszym wpływem na poziom distresu chorego [103].

Innym czynnikiem biochemicznym, który miał związek ze zmęczeniem jest według Hwang stężenie sodu [72].

6.1.4. Leczenie onkologiczne

U pacjentów poddawanych radioterapii zmęczenie obserwuje się u ponad 80% chorych [77]. Z obserwacji wiadomo, że w trakcie leczenia onkologicznego (chemioterapii, radioterapii) zmęczenie może powstawać de novo, natomiast już istniejące zwiększać swoją intensywność. W badaniu Monga wśród chorych z nowotworem gruczołu krokowego obserwowano wzrost odsetka pacjentów z poczuciem zmęczenia z 8% przed rozpoczęciem leczenia do 25% po jego zakończeniu [118]. Zmęczenie pojawia się najczęściej od pierwszego dnia radioterapii i nasila się w trakcie leczenia. Pozostaje na stałym poziomie (plateau) między 2 a 4 tygodniem. Po zakończeniu leczenia stopniowo zmniejsza się i w większości przypadków po 3 miesiącach ustaje [138]. Pojawiające się w trakcie lub wkrótce po radioterapii wraz z towarzyszącymi nudnościami i wymiotami składa się na ostry zespół popromienny [77]. Stosowane schematy leczenia mogą mieć również wpływ na poczucie zmęczenia. Smets obserwowała obniżanie się natężenia zmęczenia w weekend, gdy nie stosowano naświetlań [148]. Wielkość pól naświetlania według Smets nie wpływa na natężenie zmęczenia u pacjentów kontrolowanych 9 miesięcy po zakończeniu radioterapii [149]. Kolejność następowania po sobie leczenia onkologicznego prawdopodobnie także ma znaczenie. W badaniu Donovan przeprowadzonego na pacjentkach w I i II stadium raka piersi wykazano, że radioterapia stosowana po chemioterapii nie powoduje praktycznie zwiększenia poczucia osłabienia w trakcie leczenia. Natomiast stosowana bez uprzedniej chemioterapii powoduje statystycznie znamiennej wzrost poziomu zmęczenia

w czasie prowadzenia leczenia [47]. Pacjentki leczone łącznie radio- i chemioterapią miały bardziej zaawansowany nowotwór i większy zabieg chirurgiczny. Odczuwały wcześniej, podczas chemioterapii, narastające zmęczenie. Prawdopodobnie dlatego na pojawiające się podczas radioterapii zmęczenie zwracały mniejszą uwagę [47]. W badaniu Hickok wykazano, że trakcie radioterapii z powodu raka płuca u większości pacjentów zmęczenie pojawiło się w pierwszych 3 tygodniach leczenia. Wcześniejsze pojawianie się zmęczenia obserwowano u pacjentów po uprzednim zabiegu chirurgicznym. Mniejszą częstość zmęczenia (54%) obserwowano u chorych, którzy wcześniej mieli chemioterapię niż u tych, którzy nie byli poddawani takiemu leczeniu (84%) [68].

W trakcie chemioterapii zmęczenie może również wzrastać w trakcie stosowanego leczenia. W Badaniu Jacobsen zmęczenie z 4% przed rozpoczęciem chemioterapii wzrosło do 28% po zakończeniu cyklu. Autorzy sugerują, że wzrost natężenia zmęczenia związany jest z narastaniem objawów ubocznych po chemioterapii tj. nudności i wymioty oraz zmiany w jamie ustnej [74]. Według metaanalizy Iop zmęczenie o niskim stopniu pojawia się w przebiegu chemioterapii u średnio 30% chorych, natomiast o silnym natężeniu u około 10 % [73].

Zmęczenie wywołane bioterapią i immunoterapią jest nie mniej poważnym problemem. W przebiegu leczenia interferonem zmęczenie występuje u większości pacjentów, według Malik u 70% lub nawet 100% chorych [105].

Leczenie chirurgiczne niezależnie od przyczyny choroby łączy się z występowaniem pooperacyjnego zmęczenia [34]. Jak dotychczas nie przeprowadzono dużych badań nakierowanych na poszukiwanie przyczyn zmęczenia po zabiegach chirurgicznych [138].

Pacjenci pozostający pod opieką hospicyjną także zgłaszają poczucie zmęczenia. Nie wszystkie przeprowadzone badania potwierdzają większą częstość występowania tego objawu w porównaniu z chorymi we wcześniejszych fazach nowotworu. W wielośrodkowym badaniu prowadzonym w jednostkach hospicyjnych wśród pacjentów w terminalnej fazie choroby nowotworowej osłabienie/zmęczenie występowało u 51% chorych [159]. W swoim badaniu Ng badał pacjentów przyjmowanych kolejno do opieki hospicyjnej. W tej grupie zmęczenie/osłabienie występowało u ok. 80 % chorych. Dla porównania ból zgłaszało ok. 50% pacjentów. Zmęczenie i osłabienie były dwoma najczęściej zidentyfikowanymi objawami. Pomimo tak dużej częstości występowania w tej grupie chorych jedynie 6% z nich zgłaszało je

jako najbardziej dokuczliwy objaw. Za najbardziej dokuczliwy uważali problemy z oddychaniem obecne tylko u 22% chorych [160]. W innych badaniach częstość występowania zmęczenia/osłabienia u pacjentów pozostających pod opieką hospicyjną oscylowała pomiędzy 66% [168] a 78% [153].

Problem zmęczenia dotyczy również osób wyleczonych z choroby nowotworowej. W populacji pacjentów wyleczonych z ziarnicy złośliwej częstość występowania tego objawu wynosi 25-30% [97]. Czas trwania zmęczenia po zakończeniu terapii u wyleczonych osób jest różnie długi. Według Cella 17% chorych wyleczonych z choroby nowotworowej odczuwało przewlekłe zmęczenie ponad rok po zakończeniu terapii, a 37 % odczuwało zmęczenie przez ok. 2 tygodnie w miesiącu poprzedzającym badanie [30].

6.1.5. Wzajemne zależności pomiędzy depresją a zmęczeniem w przebiegu choroby nowotworowej

Ze względu na częste utożsamianie CRF z depresją u pacjentów z nowotworami problem ewentualnych wzajemnych zależności wymaga szerszego omówienia. Większość prac badających związek depresji ze zmęczeniem w przebiegu choroby nowotworowej wskazuje na istnienie korelacji pomiędzy tymi objawami zarówno u chorych w trakcie leczenia onkologicznego [3, 20, 76, 137, 148], jak i u wyleczonych (podczas kontroli ok. 9 miesięcy po zakończeniu leczenia) [149]. Jednak ze względu na sposób badania chorych ich wyniki według Jacobsen nie są do końca miarodajne. Pomiaru zmęczenia czy depresji można dokonywać za pomocą różnych narzędzi badawczych i traktować je jako:

- pojedynczy objaw,
- zespół objawów,
- zespół kliniczny.

W pierwszym przypadku używa się narzędzi jednowymiarowych i w związku z tym nie bada się wieloaspektowości powyższych symptomów. W drugim przypadku do oceny używane są narzędzia wielowymiarowe, dokładniej badające problem, jednak pomijające aspekt kliniczny. Jak dotąd wszystkie badania traktowały zmęczenie i depresję jako pojedynczy objaw lub zespół objawów. Żadne z nich nie oceniało badanych zmiennych jako zespołu klinicznego. W przyszłości badania uwzględniające podejście do zmęczenia i depresji jako do zespołu objawów klinicznych powinny dać

odpowiedź na ile zmęczenie jest związane z chorobą nowotworową i jej leczeniem, a na ile z zaburzeniami nastroju [76].

Analizując kryteria rozpoznania depresji według ICD-10 i DSM-IV oraz propozycje Cella [30] dla rozpoznawania CRF można zauważyć, że niektóre z objawów wchodzących w skład kryteriów rozpoznania CRF i depresji są wspólne np.: zmęczenie, zaburzenia snu, zaburzenia koncentracji, zmniejszone zainteresowanie codziennymi czynnościami. Tylko ocena kliniczna może pomóc we właściwym postawieniu rozpoznania. Warto pamiętać, że objawy, takie jak: zmniejszenie apetytu i wagi, nawracające myśli samobójcze, poczucie bezwartościowości oraz poczucie winy, pobudzenie lub zahamowanie psychoruchowe występują tylko w kryteriach rozpoznania depresji. Natomiast poczucie ogólnego osłabienia, ociężałości, znużenie powysiłkowe, trudności z wykonywaniem codziennych czynności z powodu zmęczenia są symptomami obecnymi tylko w kryteriach rozpoznawania CRF. Dodatkowo Cella, przedstawiając swoje propozycje w kryterium D (tabela nr 1), zaznaczył, że objawy zmęczenia pierwotnie nie mogą wynikać z dużej depresji, zaburzeń somatyzacyjnych, somatoformicznych czy delirium. Także w kryteriach DSM-IV zaznaczono, że dużych zaburzeń depresyjnych nie rozpoznaje się, jeśli objawy depresji (w tym i zmęczenia) są fizjologiczną konsekwencją używania leków, ogólnego stanu zdrowia, w tym nowotworu. Wychodząc z takiego pojęciowego podejścia klinicznego, oczekuje się w przyszłości badań potwierdzających, czy zmęczenie lub/i depresja są związane z chorobą nowotworową [76].

Próbie wytłumaczenia związku przyczynowego pomiędzy zmęczeniem a depresją można teoretycznie rozważać w 3 płaszczyznach zakładających teoretycznie, że:

- zmęczenie będące wynikiem choroby nowotworowej i jej leczenia może powodować depresję,
- zmęczenie rozwija się u pacjentów z nowotworami jako konsekwencja depresji,
- nie ma związku przyczynowego pomiędzy depresją a zmęczeniem, natomiast wykazywana zależność jest wynikiem istnienia innego, „trzeciego” czynnika, który powoduje depresję i zmęczenie u pacjentów z chorobą nowotworową [76].

Teoretycznie na podstawie wyników badania Hann i wsp. można przypuszczać, że zmęczenie indukowane leczeniem onkologicznym może przyczyniać się do powstawania/nasilania objawów depresyjnych. W badaniu tym przeprowadzonym wśród pacjentek w okresie przeszczepiania szpiku kostnego w przebiegu nowotworu

pierś stwierdzono zarówno wyższy poziom zmęczenia, jak i objawów depresyjnych przed leczeniem w porównaniu z kobietami bez choroby nowotworowej. Wzrost natężenia zmęczenia w trakcie leczenia i tuż po jego zakończeniu w porównaniu z kobietami bez choroby nowotworowej można by traktować jako czynnik sprawczy wzrostu natężenia objawów depresji obserwowanych w trakcie i po leczeniu [65]. W przypadku lęku nie obserwowano podobnych zmian.

Innym pośrednim dowodem na wpływ zaburzeń psychicznych na zmęczenie jest badanie Broeckel [18]. Występowanie zaburzeń psychicznych przed rozpoznaniem raka nie korelowało ze stopniem zmęczenia podczas chemioterapii. Natomiast większy poziom zmęczenia rozwijający się podczas chemioterapii był związany z współwystępowaniem zaburzeń psychicznych. W badaniu Magnan i Mood wyższy poziom stresu psychologicznego oraz zaburzeń nastroju przed rozpoczęciem leczenia związany był z wcześniejszym wystąpieniem zmęczenia, dłuższym okresem jego trwania [103].

Visser i Smets wskazują, że poziom zmęczenia i depresji inaczej zmienia się w czasie radioterapii. Po radioterapii natężenie zmęczenia zwiększało się natomiast depresji obniżało się. W badaniu kontrolnym po 9 miesiącach obserwowano tendencję do obniżania się poczucia zmęczenia natomiast poziom depresji pozostawał stabilny [163]. Zatem nie obserwowano bezpośredniej zależności między tymi objawami. Badania Leopold i wsp. [91] wykazały, że chorzy z wcześniejszym wywiadem w kierunku depresji częściej prezentują zaburzenia nastroju w trakcie choroby nowotworowej. Gdyby u tych chorych stwierdzono wyższy poziom zmęczenia, to można by uznać, że CRF jest konsekwencją depresji.

Rozpatrując istnienie innego czynnika, który w trakcie choroby nowotworowej może predysponować do wystąpienia depresji czy zmęczenia warto zwrócić uwagę na fakt, że np.: w guzach trzustki zaburzenia depresyjne występują najczęściej. Guzy trzustki mogą wydzielać liczne neuropeptydy i neurohormony, tj. ACTH, kortyzol, GH [83], kalcytoninę powodując zespoły paraneoplazmatyczne, w których obraz wchodzi również zaburzenia o charakterze depresji i zmęczenia. Cytokiny, takie jak interferony i interleukiny stosowane podczas leczenia, np. nowotworów nerki czy czerniaka powodują częstsze występowanie depresji i zmęczenia [110, 160]. Istnieją także badania stwierdzające podwyższony poziom interferonów i interleukin u pacjentów z dużą depresją [9, 102]. Zatem podejrzenia o istnienie czynnika „trzeciego” są jak najbardziej zasadne.

6.1.6. Inne czynniki w przebiegu choroby nowotworowej pozostające w prawdopodobnym związku ze zmęczeniem

Zależność pomiędzy bólem i zmęczeniem wykazano w badaniach [13, 72, 85, 111, 153, 154]. Według Hwang pacjenci z bólem umiarkowanym mają 2,3 razy większe prawdopodobieństwo wystąpienia zmęczenia [72]. Curt i wsp. stwierdzili, że chorzy którzy codziennie odczuwają zmęczenie częściej skarżą się na dolegliwości bólowe w porównaniu z tymi, którzy rzadziej odczuwali zmęczenie [41].

Oceniono, że natężenie zmęczenia u chorych na nowotwory koreluje z poziomem duszności [153, 154].

Innym czynnikiem pozostającym w związku z CRF jest niedoczynność tarczycy. Występuje ona u 1-6% osób do 60 rż. Jej częstość zwiększa się wraz z wiekiem. Ok. 5-10 razy częściej spotykana jest u kobiet [93, 161]. Według zaleceń NCCN pacjenci ze zmęczeniem w przebiegu choroby nowotworowej powinni być oceniani pod kątem wystąpienia niedoczynności tarczycy jako prawdopodobnego czynnika powodującego CRF [113]. Szczególnie dotyczy to pacjentów po wcześniejszej radioterapii na okolicę szyi i śródpiersia, gdzie niedoczynność tarczycy występuje częściej niż w populacji ogólnej [109]. Nie zawsze można bezpośrednio powiązać występowanie niedoczynności tarczycy z CRF [86].

Istnieje przypuszczenie, że opioidy stosowane w terapii bólu nowotworowego mogą zwiększać natężenie zmęczenia [156]. Leki te mogą wpływać hamująco na układ siatkowaty i powodować senność, zmęczenie oraz zaburzać inne funkcje poznawcze. Hwang stwierdził, że stosowanie leków przeciwbólowych ma związek z poczuciem zmęczenia. Nie określa konkretnie rodzaju stosowanych analgetyków [72]. Klepstad w swoim badaniu nie wykazał statystycznie znamiennej zmiany poziomu zmęczenia po włączeniu leczenia morfiną z powodu bólu nowotworowego. Nie było także związku z typem stosowanego preparatu morfiny [85].

6.2. Wpływ zmęczenia w przebiegu choroby nowotworowej na jakość życia

Na wstępie rozważań nad wpływem zmęczenia w przebiegu choroby nowotworowej na jakość życia warto przypomnieć stosowaną w medycynie definicję jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia - HQRL (Health Related Quality of Life).

Pojęcie to zdefiniowano jako „funkcjonalny efekt choroby i jej leczenia odbierany (przeżywany) przez pacjenta”. HQRL obejmuje cztery dziedziny:

- stan fizyczny i sprawność ruchową
- stan psychiczny
- sytuację społeczną i warunki ekonomiczne
- doznania somatyczne [166].

Tworząc definicję HQRL, zwrócono uwagę na konieczność rozróżnienia pomiędzy stanem zdrowia określanym na podstawie objawów stwierdzanych obiektywnie a subiektywną oceną chorego. Potwierdzeniem słuszności tej koncepcji są badania Vogelzang i wsp.[164] oraz Newell i wsp. [124]. Pokazują one istniejące rozbieżności w postrzeganiu problemu zmęczenia przez onkologów i ich pacjentów. 61% onkologów uważało, że najbardziej negatywnie na życie codzienne chorych wpływa ból. Zdanie to podzielało jedynie 31% chorych. Pacjenci byli zdania, że zmęczenie jest najbardziej dokuczliwym objawem upośledzającym QL [164]. Zmęczenie, uderzenia gorąca i metaliczny posmak były objawami, w których postrzeganiu istniała znaczna różnica pomiędzy chorymi a onkologami [124]. Różnice w opiniach personelu medycznego i chorych wynikać mogą z nieprawidłowości we wzajemnej komunikacji. Chorzy niechętnie zgłaszają problem CRF. Z badań wynika, że ok. 50% pacjentów nikomu nie zgłaszało problemu zmęczenia [164]. Problem ten chętniej omawiają ludzie poniżej 65 roku życia, jednak według Curt i wsp. było to tylko ok. 16% chorych. Ludzie starsi unikają rozmów na ten temat. Jedynie 3% spośród nich decyduje podjąć problem CRF w rozmowie z lekarzem [41]. Niechęć do omawiania CRF może brać się z obawy o bycie negatywnie postrzeganym. Inni prawdopodobnie zmęczenie uważają za nieodłączny objaw występujący w przebiegu ciężkiej choroby. Część pacjentów czuje się niezrozumiana przez otoczenie, młodszy chorzy średnio dwukrotnie częściej niż osoby starsze [41]. Również po stronie lekarzy leży wina zaistniałej sytuacji. 80% onkologów przyznało, że zmęczenie jest przez nich ignorowane [164]. Także wiedza na temat zwalczania zmęczenia nie jest wystarczająco rozpowszechniona. Spośród chorych, którzy podjęli w rozmowie problem zmęczenia, aż 40% badanych nie otrzymało żadnej informacji na temat możliwości zwalczania zmęczenia. W pozostałych przypadkach pacjenci otrzymali w 37% zalecenia odpoczynku lub relaksacji dla zredukowania zmęczenia, w 11% wskazówki żywieniowe, w 7% zalecenia zażywania witamin, w 6% otrzymali leki, i tylko w 5% zalecenie ćwiczeń [41]. W innych badaniach jedynie 25-27% chorych otrzymało

jakiegokolwiek wskazówki dotyczące walki ze zmęczeniem w przebiegu choroby nowotworowej [77, 164].

Badania The Fatigue Coalition [41] ujawniły, że pacjenci w przebiegu choroby nowotworowej najczęściej zgłaszają fizyczne aspekty zmęczenia. 81% badanych skarżyło się na znacznie obniżony poziom energii, 81% - na konieczność zwolnienia tempa życia, 79% - na ogólne poczucie znużenia/osłabienia, 78% - na zwiększoną potrzebę snu średnio o 2,8 godziny na dobę. Spośród chorych ze zmęczeniem, którzy w trakcie leczenia onkologicznego doznawali bólu, nudności, wymiotów, zaburzeń depresyjnych. 60% badanych stwierdziło, iż zmęczenie było czynnikiem najbardziej zakłócającym ich życie codzienne.

Okolo 30% pacjentów zgłasza psychiczne objawy CRF pod postacią obniżonej motywacji do działania, braku zainteresowań, potrzeby bycia zmuszonym do działania, poczucia smutku czy poddenerwowania. U 38% chorych obserwowano zaburzenia koncentracji, 35% zaburzenia zapamiętywania, które są podstawowymi czynnościami poznawczymi warunkującymi właściwe funkcjonowanie.

Zmęczenie zaburza także prawidłowe funkcjonowanie społeczne. U 35% badanych spowodowało rezygnację z pójścia do restauracji. W opinii 37% pacjentów utrudnia utrzymywanie relacji interpersonalnych, a 35% - spędzanie czasu z przyjaciółmi. 75% badanych zdecydowało się na zmianę pracy z powodu zmęczenia, co może wpływać na pogorszenie warunków ekonomicznych rodziny chorego.

CRF także negatywnie wpływa na aktywność zawodową. 23% chorych otrzymało stopień niepełnosprawności z powodu zmęczenia i porzuciło pracę. Kobiety w porównaniu z mężczyznami chętniej rezygnowały z pracy.

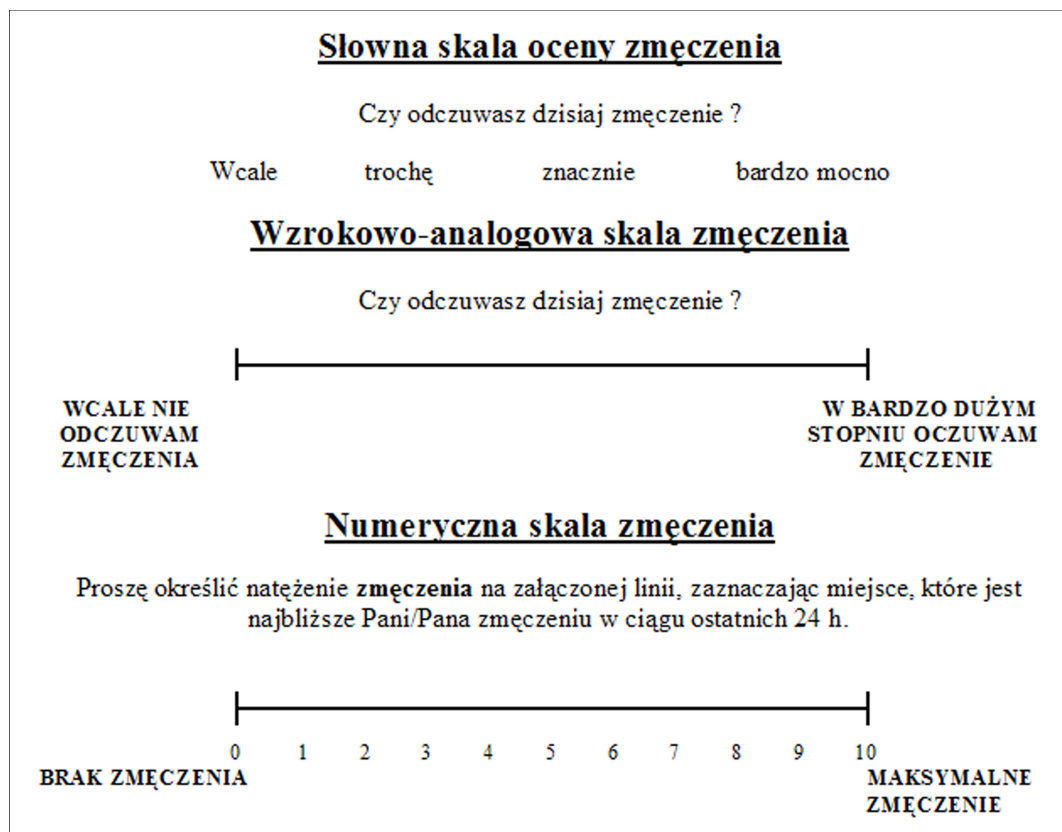
6.3. Metody i narzędzia oceny zmęczenia w przebiegu choroby nowotworowej

6.3.1. Narzędzia oceny zmęczenia w przebiegu choroby nowotworowej

Zmęczenie jest dolegliwością wysoce subiektywną. Trudności chorych z werbalizacją osobistych przeżyć komplikują zrozumienie, a także ocenę tego wielowymiarowego i polietiologicznego problemu. Według wytycznych NCCN najlepszą formą oceny takich objawów jest samoocena, a badanie fizykalne, badania laboratoryjne, informacje od rodziny należy traktować jako informacje dodatkowe [113].

Najprostszą formą oceny zmęczenia jest badanie jego natężenia. Jest to tzw. ocena jednowymiarowa. Narzędzia badawcze w ten sposób określające zmęczenie nadają się do skriningu, oceny zmian natężenia zmęczenia w odstępach czasowych. Przykłady takich skal do samodzielnego wypełniania pokazuje rycina nr 4.

Rycina nr 4. Przykłady skal do samodzielnego uzupełniania, badających natężenie zmęczenia [139].



Dokonując wielowymiarowej oceny, należy brać pod uwagę również inne aspekty wpływające na percepcję i odczuwanie zmęczenia. Są to według Richardson czynniki:

- 1) sensoryczne – umiejscowienie i zmienność w czasie, intensywność, czas trwania,
- 2) emocjonalne – stres psychologiczny wywołany zmęczeniem, uczucia mu towarzyszące (złość, gniew, lęk, smutek),
- 3) kognitywne (poznawcze) – odwoływanie się do wcześniejszych doświadczeń, sposoby radzenia sobie ze zmęczeniem, które wpływają na sposób przeżywania zmęczenia [139].

Chabowski opisuje 4 wymiary, w których w szczególności zmęczenie psychiczne może być analizowane:

- sfera emocjonalna
- sfera poznawcza
- sfera motywacyjna
- sfera *ja* [31].

Dobre narzędzia badawcze powinny cechować się prostotą oraz najlepiej wielowymiarowo ujmować badaną cechę. Pytania powinny być jasno sformułowane i czytelne, umożliwiające samodzielne wypełnienie kwestionariusza. Czas potrzebny na poprawne wypełnienie takiego instrumentu badawczego nie powinien przekraczać kilku minut. Dodatkowo kwestionariusz powinien mieć dobre właściwości psychometryczne. Trafność i rzetelność to podstawowe parametry je określające [104]. Pierwszą skalą badającą zmęczenie była opublikowana w 1982 roku Rhoten Fatigue Scale (RFS). Okazała się prosta, ale nienadająca się do pomiaru i analizy statystycznej CRF. W 1993 roku Glaus opublikowała Visual Analog Fatigue Scale [57]. Później zaczęły powstawać podskale dla zmęczenia w już istniejących narzędziach badawczych, np.: w POMS (the Profile of Mood States – POMS Fatigue and Vigor subscales), w FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy - FACT-F Fatigue) [178]. W popularnym kwestionariuszu EORTC QLQ C-30, badającym jakość życia, zamieszczono 3 pytania oceniające zmęczenie w ciągu ostatniego tygodnia [1]. Pod koniec lat 90 powstało wiele skal badających różne aspekty zmęczenia. Większość z nich przedstawia tabela nr 6.

W praktyce okazało się, że niektóre z nich są zbyt długie i trudne, aby mogły być wykorzystane do ogólnego użytku. Zawierały one określenia zmęczenia o podobnym znaczeniu (wypluty, sterany, zmordowany), nie do końca zdefiniowane i pozostawiające pacjentom dowolność interpretacji. Dodatkowo trudności z ich przetłumaczeniem na inne języki uniemożliwiały powszechność ich zastosowania [176].

Samoocena zmęczenia za pomocą dobrych skal u osób sprawnych umysłowo nie jest rzeczą trudną. Problem komplikuje się w przypadku osób z zaburzeniami pojmowania. Osoby nie w pełni sprawne umysłowo mogą doznawać zmęczenia, ale jednocześnie nie są w stanie adekwatnie informować o nim innych. W takiej sytuacji można oprzeć się na zewnętrznych objawach zmęczenia możliwych do zaobserwowania przez klinicystę. Dla tych potrzeb skonstruowano Obserwacyjną Skalę Zmęczenia. Ze wstępnych badań przeprowadzonych przez autorów wynika, że jej rzetelność jest dobra [165].

Tabela nr 6. Narzędzia służące do oceny zmęczenia w przebiegu choroby nowotworowej, za [176] modyfikacja własna (1).

BADANIE	NAZWA NARZĘDZIA BADAWCZEGO	CHARAKTER POMIARU ZMĘCZENIA	OKRES JAKI NARZĘDZIE OBEJMUJE BADANIEM	KOMENTARZ
Jednoczynnikowe pomiary zmęczenia, samodzielne i wchodzące w skład innych narzędzi badawczych				
Rhoten (1982)	Rhoten Fatigue Scale	Natężenie zmęczenia	W tej chwili	Dobry dla pacjentów bez choroby nowotworowej, niespecyficzny dla CRF.
Glaus (1993)	Visual Analog Fatigue Scale	Natężenie zmęczenia	W tej chwili	Dobry dla pacjentów bez choroby nowotworowej, niespecyficzny dla CRF.
Cleeland i wsp. (2000)	M.D. Anderson Symptom Inventory	Natężenie zmęczenia	W ciągu ostatniej doby	Możliwość oceny jedynie natężenia i wpływu CRF.
Kirsh i wsp. (2001)	Zung Self-Rating Depression Scale	Częstość zmęczenia	Podczas ostatniego tygodnia	Brak walidacji dla pacjentów w przebiegu choroby nowotworowej.
Wieloczynnikowe pomiary zmęczenia wchodzące w skład innych narzędzi badawczych oceniających sprawność ruchową i jakość życia				
McNair i wsp. (1992)	Profile of Mood States	Obecność / natężenie zmęczenia	Podczas poprzedniego tygodnia włącznie z dniem dzisiejszym oraz w chwili obecnej	Pomiar jedynie jednego aspektu zmęczenia, stworzony do pomiaru zmian nastroju, nie CRF.
Aaronson i wsp (1993)	EORTC QLQ C-30	Natężenie zmęczenia	Podczas ostatniego tygodnia	Dobry do pomiaru jakości życia, nie jest charakterystyczny dla CRF.
Ware i wsp. (1993)	The MOS 36-item Short Form Survey (SF-36)	Częstość zmęczenia	Podczas ostatnich 4 tygodni	Nie jest specyficzny dla CRF, brak walidacji dla pacjentów z chorobą nowotworową.
Yellen i wsp. (1997)	Functional Assessment of Cancer Therapy Fatigue	Obecność / natężenie zmęczenia, aspekt afektywny, interferencja z funkcjonowaniem	Podczas ostatnich 7 dni	Zbyt długi.

Tabela nr 6. Narzędzia służące do oceny zmęczenia w przebiegu choroby nowotworowej, za [176] modyfikacja własna (2).

BADANIE	NAZWA NARZĘDZIA BADAWCZEGO	CHARAKTER POMIARU ZMĘCZENIA	OKRES JAKI NARZĘDZIE OBEJMUJE BADANIEM	KOMENTARZ
Samodzielne, jednoczynnikowe pomiary zmęczenia				
Mendoza i wsp. (1999)	Brief Fatigue Inventory	Natężenie i wpływ zmęczenia	Teraz, podczas ostatnich 24 godzin	Prosty, wiele wersji językowych, użyteczny w praktyce klinicznej.
Holley (2000)	Cancer-Related Fatigue Distress Scale	Wpływ zmęczenia na aspekt fizyczny, socjalny, psychologiczny, kognitywny i duchowy distresu	Podczas ostatnich 7 dni	Dobry do pomiaru wpływu CRF na distres, wada – pomiar wpływu CRF tylko na jeden aspekt QL.
Samodzielne, wieloczynnikowe pomiary zmęczenia				
Smets (1995)	Multidimensional Fatigue Inventory	5 aspektów zmęczenia: zmęczenie ogólne, fizyczne, umysłowe, zredukowana motywacja, zredukowana aktywność	W ostatnich dniach	Dosyć dobre własności psychometryczne, brak pytań o objawy somatyczne redukuje zafałszowania wynikające z chorób somatycznych, wada to niedokładnie określony przedział czasowy.
Hann i wsp. (1998)	Fatigue Symptom Inventory	Natężenie i czas trwania zmęczenia oraz wpływ na codzienne życie	W ciągu ostatniego tygodnia	Rozbieżne badania dotyczące własności psychometrycznych.
Piper i wsp. (1989)	Original Piper Fatigue Scale	7 aspektów zmęczenia	Zwykle	Zbyt długi dla pacjentów w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej.
Piper i wsp. (1998)	Revised Piper Fatigue Scale	4 aspekty	Obecnie	Nie jest polecany ze względu na brak jednoznaczności określeń zmęczenia.

Tabela nr 6. Narzędzia służące do oceny zmęczenia w przebiegu choroby nowotworowej, za [176] modyfikacja własna (3).

BADANIE	NAZWA NARZĘDZIA BADAWCZEGO	CHARAKTER POMIARU ZMĘCZENIA	OKRES JAKI NARZĘDZIE OBEJMUJE BADANIEM	KOMENTARZ
Samodzielne, wieloczynnikowe pomiary zmęczenia – ciąg dalszy.				
Stein i wsp. (1998)	Multidimensional Fatigue Symptom Inventory	5 aspektów zmęczenia: ogólne, emocjonalne, fizyczne, umysłowe i wigor	W ciągu ostatnich 7 dni	Zbyt długi dla pacjentów w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej.
Schwartz (1998)	Schwartz Cancer Fatigue Scale	4 aspekty zmęczenia: fizyczny, emocjonalny, kognitywny, kategoria czasowa	Przed 2-3 dniami	Ta wersja nie jest polecana, analiza porównawcza nie wykazała 4 aspektowości pomiaru CRF.
Schwartz i Meek (1999)	Revised Schwartz Cancer Fatigue Scale	2 wymiary: fizyczny i perceptualny,	W ciągu ostatnich 2-3 tygodniu	Łatwy do wykonania o dobrych własnościach psychometrycznych, istnieje w wersji elektronicznej.
Okuyama i wsp. (2000)	Cancer Fatigue Scale	3 aspekty zmęczenia: fizyczny, afektywny, kognitywny	Obecnie	Dobry, krótki, nadaje się nawet dla pacjentów w zaawansowanej fazie choroby nowotworowej, dobre własności psychometryczne, oryginał w wersji japońskiej, nie bada międzykulturowych zależności.
Passik i wsp. (2002)	Fatigue Management Barriers Questionnaire	10 cech, które według pacjentów stanowią barierę w zwalczaniu zmęczenia	Nie jest sprecyzowany	Pierwsze narzędzie badawcze oceniające bariery komunikacyjne dotyczące CRF, brak walidacji.

6.3.2. Metody oceny zmęczenia w przebiegu choroby nowotworowej

Jak wspomniano wcześniej, podkreśla się, że problem CRF jest pomijany przez personel medyczny. Według standardów opracowanych przez NCCN każdy pacjent z chorobą nowotworową powinien być poddawany badaniom przesiewowym w kierunku CRF. Ze względu na subiektywny charakter odczucia/doświadczenia jakim jest zmęczenie, powinno ono być oceniane przez samych pacjentów za pomocą prostych narzędzi badawczych. Następnie w zależności od jego intensywności należy systematycznie monitorować, dokumentować i zwalczać według praktycznych wytycznych klinicznych. W celu ustalenia, który z aspektów zmęczenia jest najsilniej uwypuklony i najbardziej przykry dla pacjenta, można badać zmiany jego natężenia, charakterystykę i wpływ na ogólną jakość życia za pomocą bardziej zaawansowanych narzędzi pomiaru CRF. Przy braku zmęczenia każdy pacjent powinien być poddawany w regularnych odstępach czasu jego dalszemu skriningowi.

Victoria Mock członek panelu badającego CRF przy NCCN zaproponowała algorytm postępowania w zmęczeniu związanym z chorobą nowotworową [114].

Jak widać na rycinie nr 5 standardy postępowania w CRF obejmują 4 fazy:

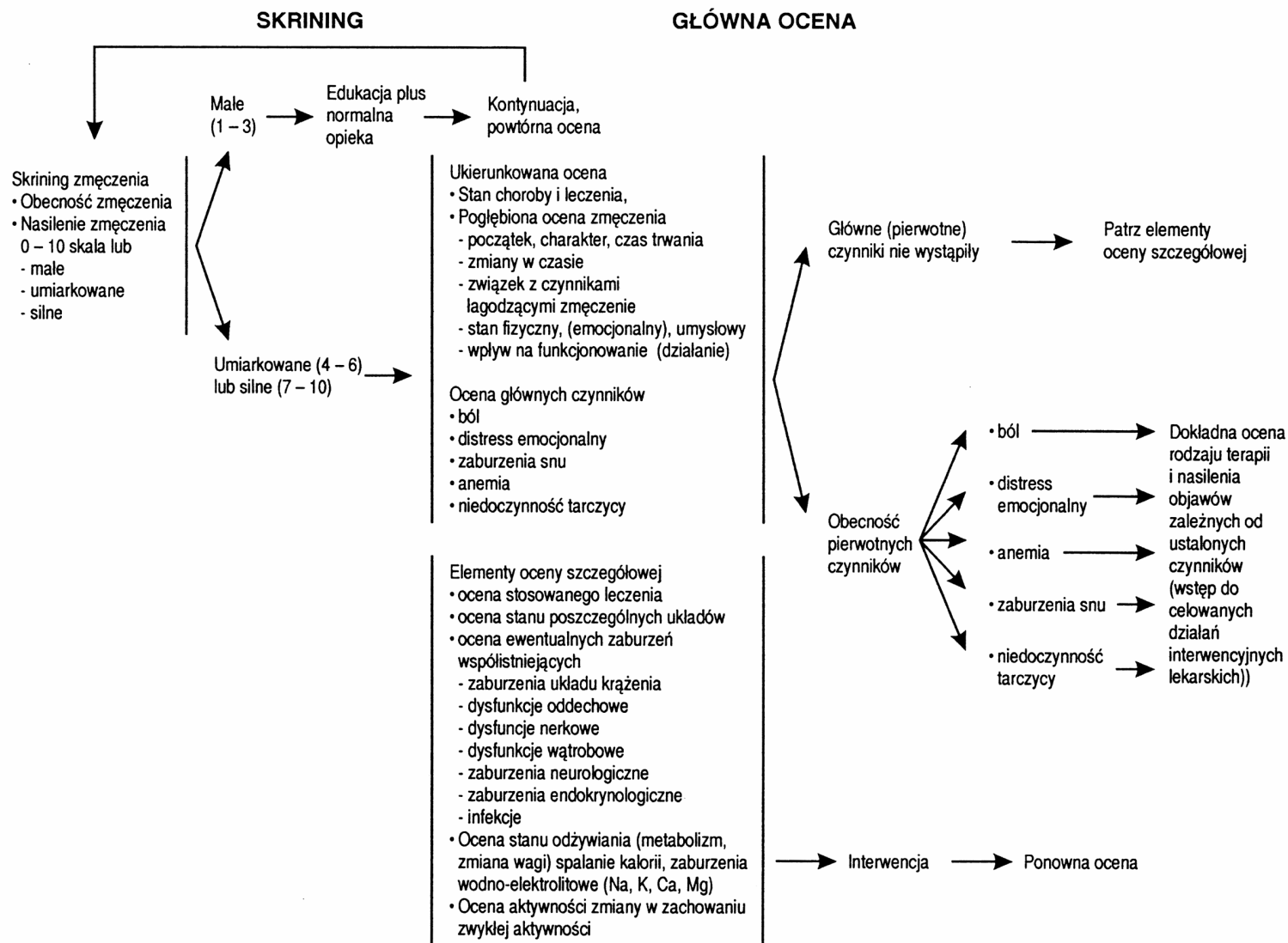
- badanie przesiewowe (skrining)
- zasadnicza ocena
- interwencja
- ponowna ocena

Do skriningu zmęczenia wykorzystujemy jedną z podanych powyżej skal, najlepiej najprostszą. Przykładowe zostały przedstawione na rycinie nr 3. Jeśli pacjent sam ocenia poziom zmęczenia na numerycznej skali od 0 do 10, to za niski poziom zmęczenia uważamy wartości na skali (1-3). Stosujemy wówczas jedynie procedury edukacyjne, wyjaśniające i kontynuujemy normalną opiekę. Natomiast pacjenci, którzy oceniają swoje zmęczenie jako średnie (4-6) lub duże (7-10), poddawani są procedurom zawartym w drugiej fazie algorytmu – tzn. ukierunkowanej (zasadniczej) ocenie zmęczenia. Na tym etapie oprócz zebrania wywiadu dotyczącego przebiegu choroby, stosowanego leczenia oraz analizy badań dodatkowych dokonuje się pogłębionej oceny zmęczenia w celu ustalenia tzw. „wzorca zmęczenia”. Ważnym jest ustalenie początku, stopnia nasilenia i przebiegu zmęczenia oraz czynników zmniejszających i zwiększających jego natężenie. Istotne jest, czy i na ile zmęczenie pozostaje w związku z tzw. głównymi, poddającymi się korekcie czynnikami, tj. zaburzenia emocjonalne,

depresja lęk, ból, zaburzenia snu, anemia, niedoczynność tarczycy, których poprawa zgodnie z doniesieniami piśmiennictwa może wiązać się ze zmniejszeniem natężenia zmęczenia.

Na podstawie dokonanej oceny podejmujemy określony rodzaj interwencji (etap 3). Ponowną ocenę podejmujemy zasadniczo w dwu sytuacjach. W przypadku gdy sytuacja kliniczna i społeczno-psychologiczna uległa zasadniczym zmianom (pogorszenie stanu pacjenta, zmiana leczenia itp.) lub gdy wynika to z wcześniej przyjętego schematu oceny zmęczenia. Przedstawiony powyżej schemat postępowania jest przydatny do oceny zmęczenia zarówno u pacjentów z chorobą nowotworową w trakcie chemioterapii czy radioterapii, jak i wobec pacjentów po zakończonym leczeniu przyczynowym.

Rycina nr 5. Algorytm postępowania i oceny zmęczenia w przebiegu choroby nowotworowej według Mock [114].



6.4. Prawdopodobne mechanizmy zmęczenia w przebiegu choroby nowotworowej – dyskutowane hipotezy

U większości pacjentów z chorobą nowotworową nie udaje się ustalić pewnej przyczyny zmęczenia. Istnieje wiele teorii próbujących wyjaśnić jego przyczyny. Żadna z nich nie jest jeszcze ugruntowana, a poszczególne prawdopodobne mechanizmy wzajemnie się uzupełniają. Poniżej zostaną przedstawione najczęściej omawiane w literaturze medycznej hipotezy dotyczące patomechanizmu powstawania CRF:

- Nowotwór i/lub jego leczenie mogą upośledzać mechanizmy regeneracji ATP w mięśniach szkieletowych, co może zmniejszać zdolność mięśni do wykonywania pracy oraz powodować poczucie zmęczenia.
- Czynniki neuroaktywne, tj. serotonina, interleukina-1 wydzielane zarówno przez guz jak i uwalniane w wyniku jego destrukcji pod wpływem leczenia onkologicznego prawdopodobnie pobudzają włókna aferentne nerwu błędnego. Na drodze odruchowej powoduje to zmniejszenie napięcia mięśniowego i przyczynia się do odczuwania zmęczenia.
- Nowotwór i/lub jego leczenie powoduje wzrost poziomu serotoniny w niektórych regionach mózgu, co wzmacnia mechanizm up-regulation receptorów 5HT. Prowadzi to do redukcji aktywności regionów somatomotorycznych OUN oraz modyfikuje funkcję osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (HPA).
- Nowotwór i/lub jego leczenie pośrednio lub bezpośrednio wpływa na oś HPA, co może powodować zaburzenia hormonalne, które powodują lub przyczyniają się do powstania zmęczenia.

Jony tj. wapń, potas, jony wodorowe, jak i substancje energetyczne ADP, ATP wpływają pośrednio lub bezpośrednio na interakcję aktyny i miozyny. Interakcja ta jest podstawowym mechanizmem powodującym pracę mięśni. Każda sytuacja, która wpływa na nią, może powodować spadek siły mięśni (zmęczenie).

ATP jest głównym źródłem energii dla procesów zachodzących wewnątrz komórek mięśniowych. Energia pozyskiwana z rozpadu wysokoenergetycznych wiązań jest zużywana do pracy mięśnia. W warunkach fizjologicznych zapasy ATP są szybko uzupełniane w wyniku fosforylacji oksydacyjnej w mitochondriach. Obniżenie poziomu ATP pod wpływem czynników zewnętrznych może zmniejszyć zdolność mięśnia do pracy i spowodować uczucie zmęczenia obwodowego. Zarówno radioterapia, jak i leki cytostatyczne mogą powodować zmniejszenie pokładów wewnątrzkomórkowego ATP

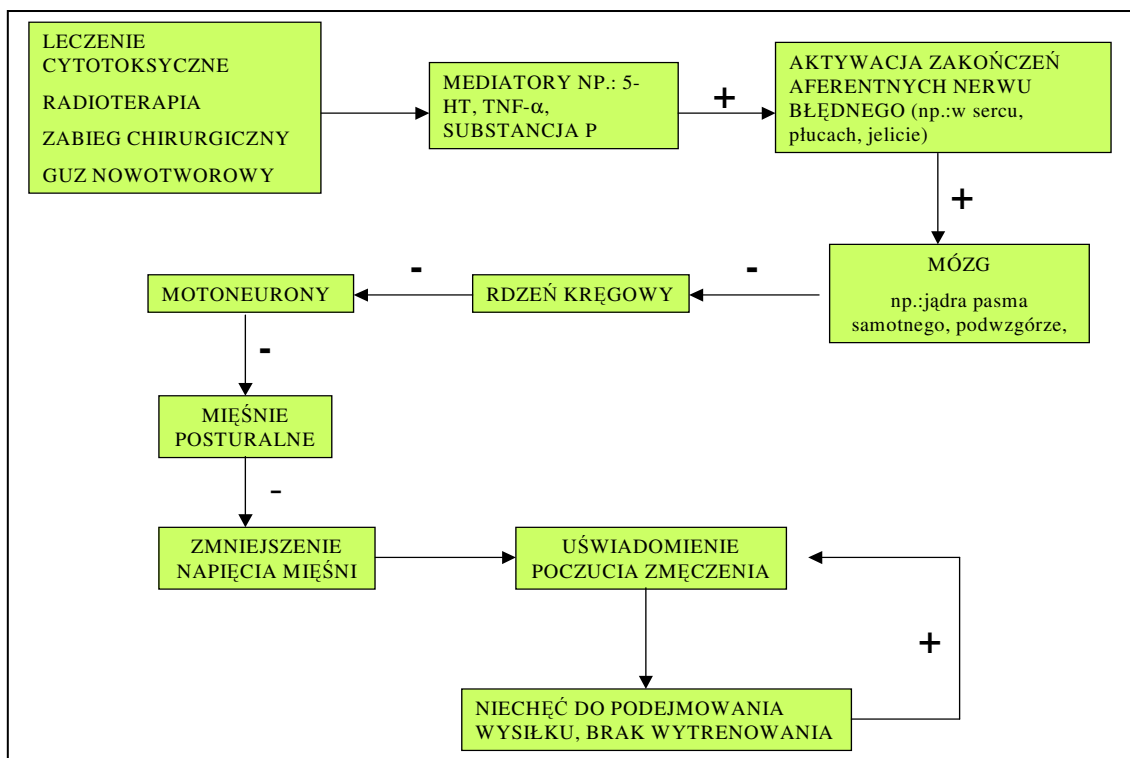
[7]. U pacjentów z innymi chorobami przewlekłymi, np. u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, z zespołem przewlekłego zmęczenia również stwierdza się obniżony poziom ATP i fosforanu kreatyny [130]. Uzupełnianie NADH – zredukowanej formy koenzymu NAD, który odgrywa kluczową rolę w fosforylacji oksydacyjnej u chorych z zespołem przewlekłego zmęczenia, powodowało ok. 10% poprawę wyników w kwestionariuszach oceniających poziom zmęczenia [53].

W wyniku zarówno bezpośredniego działania substancji produkowanych przez nowotwór, jak i gospodarza dochodzi do zaburzeń w aktywności i dystrybucji enzymów w tkance mięśniowej. Enzymy te najczęściej są związane z produkcją i rozpadem białek w mięśniach [157]. Zmniejszenie ich ilości spowodowane przez TNF zmusza organizm do zużywania większych niż zwykle ilości energii potrzebnej do wywołania i utrzymania skurczu mięśnia. Większe wydatki energetyczne mogą prowadzić szybciej do zmęczenia. W mięśniach osób chorych na nowotwory stwierdzono wyższy poziom kwasu mlekowego [69]. Nie wiadomo jak dotąd, czy ten stan odgrywa rolę w patomechanizmie CRF. W przebiegu choroby nowotworowej obserwuje się atrofie włókien mięśniowych bądź ich nekrozę oraz tendencję do rozprzestrzeniania się tkanki łącznej w obrębie mięśni. Zmiany te również mogą prowadzić do redukcji siły mięśni i zaburzeń elektrofizjologicznych [19]. Brak wysiłku fizycznego zarówno u ludzi zdrowych, jak i chorych prowadzi do strukturalnych i biochemicznych zmian w mięśniach oraz zmniejszenia rzutu serca, co może tłumaczyć większy powysiłkowy poziom zmęczenia u ludzi niezażywających ruchu. Miopatie w przebiegu choroby nowotworowej mogą być również wynikiem stosowanego leczenia, np.: glikokortykosteroidami czy cyklosporyną [158].

Rycina nr 6 obrazuje schematycznie hipotezę wpływu pobudzania nerwu błędnego przez czynniki neuroaktywne. Włókna układu parasympatycznego znajdują się w całym organizmie. 90% zakończeń nerwowych w jamie brzusznej należy do nerwu błędnego. Pod wpływem lokalnego uwalniania serotoniny z komórek entochromatofilnych śluzówki jelita w wyniku działania leczenia cytotoksycznego czy radioterapii dochodzi do pobudzenia zakończeń nerwu X. Z badań na zwierzętach wiadomo, że takie pobudzenie powoduje obniżenie napięcia mięśniowego i przyczynia się do zwiększenia poczucia zmęczenia, tzw. sickness syndrom. Może również powodować ostrą fazę wymiotów w odpowiedzi na leczenie onkologiczne. Dzieje się tak najprawdopodobniej w wyniku pobudzania struktur OUN, tj. układu limbicznego, podwzgórza, które najprawdopodobniej są zaangażowane w powstawanie poczucia

zmęczenia. Badania Hansen i wsp. wskazują, że wago-tomia brzuszna znosi lub redukuje poczucie zmęczenia pojawiającego się po wstrzyknięciu dootrzewnowym szczurom interleukiny-1 [66]. U człowieka wiadomo o istnieniu odruchów wago-somatycznych. Pobudzenie nerwu błędnego powoduje zmniejszenie napięcia mięśni szkieletowych, co doprowadza do poczucia ogólnego osłabienia, szczególnie w pozycji stojącej. W tej sytuacji wykonywanie zadań psychomotorycznych może wymagać większego nakładu pracy niż zwykle. Większość badań potwierdzających tę hipotezę przeprowadzona była na modelu zwierzęcym. Z powodu odrębności w porównaniu z fizjologią człowieka nie jest powszechnie uznawana i wymaga potwierdzenia w badaniach u ludzi.

Rycina nr 6. Zmiany zachodzące pod wpływem pobudzenia nerwu X przez cytokiny produkowane w przebiegu choroby nowotworowej [7].



Hipoteza zakładająca, że zaburzenia w układzie serotonergicznym są przyczyną CRF oparta jest głównie na badaniach zmęczenia indukowanego wysiłkiem fizycznym. Mechanizmy zaangażowane w powstawaniu tego rodzaju zmęczenia przedstawiono wcześniej w rozdziale II. Znany jest fakt, że podwyższone stężenie prozapalnie działających cytokin, tj. interleukiny 1 i 6, czynnika martwicy guza (TNF alfa) ma związek CRF [38, 175] jak i tolerancją leczenia onkologicznego [119].

Neurony OUN w odpowiedzi na radioterapię zwiększają produkcję TNF alfa [70]. Odpowiedź na pytanie, czy istnieje związek pomiędzy poziomem cytokin a układem serotonergicznym na podstawie dotychczasowych badań, jest niepełna. Badania Mossner i wsp. wskazują na związek TNF alfa ze zwrotnym wychwytem serotoniny w OUN, natomiast nie potwierdzono takiego wpływu interleukiny 6 [122]. Pauli i wsp. na modelu zwierzęcym stwierdził, że podwyższone stężenie TNF alfa może powodować wzrost stężenia L-tryptofanu (prekursora serotoniny). Według autorów pobudzenie uwalniania serotoniny w hipokampie jest odpowiedzialne za tzw. sickness syndrom [131].

Na dwa sposoby można wytłumaczyć wpływ cytokin na OUN. Proces ten może zachodzić poprzez:

- aktywację zakończeń aferentnych np. nerwu błędnego i przekazywanie sygnału do OUN,
- bezpośredni wpływ na OUN poprzez dyfuzję przez miejsca, w których bariera krew-mózg jest niewielka (area postrema, przednie podwzgórze)[7].

Przypuszczenia o wpływie HPA na powstawanie zmęczenia pojawiły się w trakcie badań pacjentów z zespołem przewlekłego zmęczenia. Obserwowano u nich łagodny hipokortyzolizm. Próbuje tłumaczyć się ten fakt zaburzeniami w neuronach podwzgórza, w wyniku których dochodzi do upośledzenia produkcji CRH (kortykoliberyny) [37]. Wśród chorych na choroby nowotworowe stwierdza się podwyższone poziomy kortyzolu w porównaniu z grupą kontrolną [100, 134]. Wraz ze stopniem zaawansowania nowotworu obserwuje się wzrost poziomu kortyzolu [100]. Również u kobiet wyleczonych z raka piersi, u których obserwuje się zmęczenie, stwierdzono różnice w rytmie wydzielania kortyzolu [16]. Wiadomo, że stres aktywuje oś HPA. W wyniku długotrwałego stresu, jakim jest choroba nowotworowa i jej leczenie, dochodzi do zaburzeń w regulacji wydzielania kortyzolu na poziomie ośrodkowym [107]. Lundstrom wykazał zależność pomiędzy podwyższonym poziomem kortyzolu a nasileniem objawów w przebiegu zaawansowanej choroby nowotworowej. Większe natężenie zmęczenia, nudności i wymiotów oraz anoreksji korelowały z podwyższonym poziomem wolnego kortyzolu w dobowej zbiórce moczu [100].

W powstawaniu zmęczenia w przebiegu choroby nowotworowej ważną rolę przypisuje się interakcji pomiędzy „gospodarzem” a guzem nowotworowym. Substancje wydzielane w jej wyniku nazwane są przez Theologidesa asteninami [157].

Układ immunologiczny gospodarza w odpowiedzi na obecność nowotworu poprzez np.: indukcję makrofagów i limfocytów produkuje cytokiny, tj. TNF- alfa, Il-1, Il-6, Il-2. Guz nowotworowy również wydziela substancje modyfikujące metabolizm gospodarza. Najbardziej znane to PMF (Protein Mobilizing Factor), LMF (Lipid Mobilizing Factor) powodujące rozpad białek i tłuszczów gospodarza [61]. Wpływ cytokin szerzej badany był w zespole wyniszczenia nowotworowego. Dotychczas uważano, że niedożywienie jest jednym z głównych czynników powodujących astenię. Jednak obserwacje kliniczne wskazują, że ten związek nie jest tak ścisły jak wcześniej przypuszczano. Astenia pojawia się także u pacjentów bez nowotworu, gdzie nie występuje niedożywienie – tj. w depresji, zespole przewlekłego zmęczenia oraz w nowotworach, w przebiegu których obserwuje się niewielki poziom niedożywienia, tj. w raku piersi i chłoniakach. Z drugiej strony, znaczne niedożywienie bez astenii obserwować można u pacjentów z anorexia nervosa i w niektórych guzach litych. Obecnie postuluje się, że zarówno anoreksja, jak i kacheksja są raczej wyrazem nieprawidłowości metabolicznych pojawiających się w chorobie nowotworowej, o których była mowa powyżej, aniżeli prostym wyrazem niedożywienia per se.

Tabela nr 7. Mechanizmy powstawania zmęczenia za [156].

BEZPOŚREDNI WPŁYW GUZA	CZYNNIKI INDUKOWANE OBECNOŚCIĄ GUZA	CZYNNIKI TOWARZYSZĄCE
Czynniki lipolityczne LMF	Czynnik martwicy guza TNF	Kacheksja
Czynniki proteolityczne PMF	Interleukina 1	Infekcja
Produkty rozpadu guza	Interleukina 6	Anemia
Zajęcie mózgu lub przysadki mózgowej przez guz lub przerzuty		Hypoxia Odwodnienie Zaburzenia neurologiczne Zaburzenia endokrynologiczne Zespół paranowotworowy Czynniki psychologiczne

6.5. Sposoby zwalczania zmęczenia w przebiegu choroby nowotworowej

6.5.1. Cele interwencji w przypadku zmęczenia w przebiegu choroby nowotworowej

Proponowane pacjentowi interwencje, mające na celu zmniejszanie poczucia zmęczenia w przebiegu choroby nowotworowej, nie powinny dawać mu złudnej nadziei na całkowite wyeliminowanie tego objawu. Zapobiegnie to rozczarowaniu i ewentualnej odmowie dalszej współpracy pacjenta z lekarzem. Choremu i rodzinie należy przedstawić możliwości zwalczania zmęczenia oraz ich skuteczność tak, aby ich oczekiwania były realne. Pozwoli to pacjentom we właściwy sposób radzić sobie z tym objawem.

Dostępne sposoby zwalczania CRF powinny przede wszystkim skupiać się na [135]:

- redukowaniu aktualnego poziomu zmęczenia
- redukowaniu negatywnego wpływu zmęczenia na jakość życia i funkcjonowania pacjentów z chorobą nowotworową
- redukowaniu stresu emocjonalnego związanego z CRF.

Poniżej przedstawione zostaną sposoby zwalczania CRF dotyczące postępowania zarówno nefarmakologicznego jak i z wykorzystaniem leków. Ważnym jest, aby przed rozpoczęciem interwencji nakierowanej na zmniejszanie poczucia CRF wykluczyć potencjalnie dające się skorygować czynniki pozostające w związku ze zmęczeniem. Są to:

- niedoczynność tarczycy
- niedokrwistość
- depresja
- infekcja
- zaburzenia elektrolitowe.

Dobór możliwych rodzajów interwencji mających na celu zmniejszenie poczucia zmęczenia zależy od fazy choroby nowotworowej. Chorych można podzielić na 3 grupy:

- w trakcie leczenia onkologicznego
- obserwowanych po zakończonym leczeniu radykalnym choroby nowotworowej (wyleczonych)

- pozostających pod opieką paliatywną, u których leczenie onkologiczne nie odniosło pożądanego skutku, a choroba nadal postępuje.

W zależności od tego, do której grupy pacjent należy, dobieramy różne formy terapii. Wiadomo, że w trakcie intensywnego leczenia onkologicznego uwagę powinno się zwracać na jak najlepsze zwalczanie objawów ubocznych radio- czy chemioterapii, tj. nudności, wymiotów, bólu itp. Poza tym zalecana jest aktywizacja ruchowa i wsparcie emocjonalne [113]. Nie powinno się zapominać o edukacji pacjenta i rodziny dotyczącej przyczyn zmęczenia i możliwości jego zwalczania. Osobom po radykalnym leczeniu onkologicznym, które odczuwają CRF, proponuje się głównie regularną aktywność fizyczną oraz wsparcie emocjonalne.

Chorym u kresu życia zalecana jest edukacja dotycząca umiejętnego korzystania z pozostałych zasobów energetycznych organizmu oraz wsparcie emocjonalne [113]. Coraz częściej jednak mówi się o konieczności aktywizacji ruchowej adekwatnej do stanu ogólnego pacjenta. W tej grupie chorych praktycznie nie prowadzono badań nad wpływem kinezyterapii na poziom zmęczenia i jakość życia. Jednak na podstawie dostępnej wiedzy wiadomo, że włączenie niespecyficznego leczenia CRF może stać się bardzo ważnym sposobem walki ze zmęczeniem u tych pacjentom.

6.5.2. Farmakologiczne sposoby zwalczania zmęczenia w przebiegu choroby nowotworowej

Poniżej przedstawione zostaną grupy leków, w których mechanizmie działania upatruje się możliwość zmniejszenia natężenia CRF.

Glikokortykoidy

Pierwsze większe badanie oceniające wpływ dexametazonu na jakość życia pacjentów przeprowadzono w latach 70-tych. Moertel i wsp. po zastosowaniu tego sterydu w dawkach od 0,75 mg do 1,5 mg 4 razy na dobę, po 4 tygodniach leczenia obserwowali poprawę samopoczucia u 34 % chorych z zaawansowanymi nowotworami układu pokarmowego, w porównaniu z 13% pacjentów, u których stosowano placebo. Różnica pomiędzy tymi grupami w obliczeniach statystycznych nie była jednak znamienna statystycznie [117]. W późniejszym badaniu Bruery z użyciem 32 mg dexametazonu na dobę u pacjentów w zaawansowanym stadium choroby

nowotworowej wykazano poprawę stopnia aktywności u 61% chorych. Badanie nie obejmowało jednak oceny zmęczenia [23]. W badaniach z użyciem metylprednizolonu dożylnie w dawkach 125 mg na dobę uzyskano poprawę jakości życia [44, 132]. Popiela wykazał zmniejszenie osłabienia po 2 tygodniach steroidoterapii. Poprawa ta jednak nie utrzymywała się do 4 tygodnia badania [132]. Jak widać, dotychczas nie prowadzono badań nakierowanych na ocenę wpływu glukokortykoidów na poczucie zmęczenia. Ream sugeruje, że w przypadku braku dających się skorygować przyczyn CRF należy włączyć 4 mg dexametazonu na dobę i przeprowadzić ponowną ocenę po 5-7 dniach. W przypadku braku poprawy lek zaleca odstawić, natomiast u chorych z zauważalnym zmniejszeniem zmęczenia kontynuować leczenie, ewentualnie stopniowo zmniejszając dawkę sterydu [135]. Mechanizm działania sterydów w CRF jest nieznany. Przepuszczalnie glikokortykoidy działają euforyzująco poprzez receptory w mózgu [28].

Progestageny

Podobnie jak w przypadku glikokortykosteroidów progestageny oceniane były głównie pod kątem wpływu na zespół kacheksja-anoreksja oraz na jakość życia. Bruera w swoim badaniu z octanem megestrolu w dawce 480 mg na dobę wykazał poprawę aktywności w porównaniu z grupą placebo [22]. Simons w badaniu z medroxyprogesteronem nie potwierdził pozytywnego wpływu na zmęczenie [146]. Westman i wsp., badając jakość życia za pomocą kwestionariusza QLQ C-30 zawierającego pytania o zmęczenie, nie wykazali pozytywnego wpływu na poczucie zmęczenia przy stosowaniu 320 mg/24 h octanu megestrolu [174]. W innym badaniu wśród chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową obserwowano poprawę apetytu, aktywności, zmniejszenie natężenia zmęczenia [21]. Badania oceniające wpływ progestagenów, głównie octanu megestrolu na poziom zmęczenia, jak przedstawiono nie są jednoznaczne. Należy zaznaczyć, że przeprowadzane były z użyciem dawek mniejszych niż obecnie rekomendowane.

Psychostymulanty

Psychostymulanty należą do grupy środków zwiększających czujność i motywację. Nie przeprowadzono dotychczas randomizowanych badań kontrolujących

wpływ tej grupy leków na CRF. Istnieją jednak doniesienia potwierdzające skuteczność psychostymulantów w redukowaniu zmęczenia u pacjentów z HIV [17] oraz w stwardnieniu rozsianym [170]. Breitbart wykazał zmniejszenie poziomu zmęczenia po zastosowaniu pemoliny i metylfenidatu u 41% i odpowiednio 36% chorych z HIV [17]. Rozans wykazał w badaniu u pacjentów z bardzo zaawansowanym stadium choroby nowotworowej zmniejszenie senności powodowanej opioidami, poprawę analgezji oraz zmniejszenie objawów depresji [141].

Leki przeciwdepresyjne

Wcześniej wysunięto hipotezę zakładającą, że depresja i zmęczenie mają wspólną cechę, jaką najprawdopodobniej są zaburzenia w układzie serotonergicznym. Przeprowadzono duże randomizowane badanie obejmujące 704 pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu choroby nowotworowej, u których zastosowano 20 mg paroksetyny lub placebo. Po zakończonym leczeniu wykazano znacząco mniej objawów depresji, natomiast nie wykazano wpływu na poziom zmęczenia [121]. W pilotażowym badaniu Cullum i wsp. wskazują na możliwość wykorzystania bupropionu do zwalczania zmęczenia [40]. Według ostatniej wersji zaleceń postępowania w CRF wydanych przez NCCN nie poleca się obecnie stosowania inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny w zwalczaniu zmęczenia w przebiegu choroby nowotworowej [113].

Erytropoetyna

Dotychczas skuteczność erytropoetyny badano jedynie w niedokrwistości indukowanej chemioterapią. W kilku dużych badaniach wykazano pozytywny wpływ rekombinowanej erytropoetyny na jakość życia, poziom aktywności i zmęczenie [45, 56, 96]. Zmiany natężenia zmęczenia związane były z podwyższeniem stężenia hemoglobiny. Jednak nie wszystkie badania potwierdzają związek niedokrwistości ze zmęczeniem [153]. Dotąd nie badano wpływu erytropoetyny na CRF u pacjentów bez anemii.

Inne substancje

Graziano stwierdził w swoim badaniu redukcję poziomu zmęczenia po podaniu lewokarnityny u pacjentów podczas chemioterapii [62].

Ostatnio pojawiają się doniesienia o wpływie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych na stan odżywienia, jakość życia i poczucie zmęczenia. Barber wskazuje na poprawę ogólnej aktywności mierzonej w skali Karnofsky'ego [11]. Badanie Bruery nie potwierdziło pozytywnego wpływu na natężenie CRF po zastosowaniu oleju rybiego zawierającego omega-3-kwasy tłuszczowe [24]. Wadą tego badania była jednak tylko dwutygodniowa obserwacja chorych.

Prawdopodobna rola cytokin w etiologii zmęczenia związanego z chorobą nowotworową może nieść za sobą możliwość skuteczności leków blokujących uwalnianie i czynność niektórych z nich. W badaniach laboratoryjnych wykazano, że pentoksyfilina ma hamujący wpływ na uwalnianie TNF alfa z makrofagów. Wiadomo również, że cyklooksygenaza 2 (COX2) jest niezbędna do ekspresji aktywności TNF alfa. Powstała w związku z tym hipoteza o możliwości zastosowania tzw. koksylów, czyli selektywnych inhibitorów COX-2, tj. celekoksylu i rofekoksylu w zwalczaniu astenii. Znany jest również fakt wpływu MSH alfa na nastrój oraz to, że hamuje ona prozapalne działanie niektórych cytokin, tj. interleukiny 1 i 6 oraz TNF alfa. Prawdopodobne wykorzystanie tych właściwości w przyszłości może być pomocne w zwalczaniu zmęczenia. Preparaty Gingko Biloba jako popularny naturalny preparat budzą zainteresowanie naukowców poprzez swoje umiarkowane działanie na układ cytokin [28].

6.5.3. Niefarmakologiczne sposoby zwalczania zmęczenia w przebiegu choroby nowotworowej

Aktywizacja ruchowa

W ciągu ostatnich lat coraz większą wagę zwraca się na pozytywny wpływ aktywizacji ruchowej na poczucie zmęczenia u pacjentów z chorobą nowotworową. W ostatniej wersji standardów NCCN dotyczących postępowania w CRF dodano zalecenie, aby rehabilitacja rozpoczynała się w momencie postawienia diagnozy choroby nowotworowej [113]. U pacjentów w trakcie leczenia onkologicznego traktuje się ten rodzaj interwencji jako kategorię 1. Niestety, jak wynika z badań Jones,

pacjentom nie przedstawia się możliwości pozytywnego wpływu ćwiczeń fizycznych na natężenie zmęczenia. W ok. 60 % przypadków problem ten nie był w ogóle dyskutowany w trakcie terapii onkologicznej [81]. Wiadomo, że w trakcie terapii tego typu obniża się sprawność fizyczna chorych. Stąd w pełni uzasadniona jest troska o jej poprawę lub utrzymanie na dotychczasowym poziomie. Ćwiczenia powinny być dostosowane indywidualnie do każdego pacjenta z uwzględnieniem jego różnych obciążeń, np.: kardiologicznych, neutropenii, trombocytopenii, obecności przerzutów do kości itp.. Nie są to jednak przeciwwskazania bezwzględne do prowadzenia fizjoterapii. Obecność czynników obciążających wymaga np.: w przypadku neutropenii prowadzenia ćwiczeń w warunkach nienarażających chorego na zakażenia. W przypadku przerzutów kostnych nie powinno się stosować ćwiczeń z obciążeniem. Należy także ograniczyć intensywność ćwiczeń u chorych ze schorzeniami kardiologicznymi. Winingham i Dimeo określili kryteria wykluczające z prowadzenia ćwiczeń pacjentów z nowotworami. Są to: ciśnienie rozkurczowe poniżej 45mmHg i powyżej 95mmHg, akcja serca powyżej 100/min, temperatura powyżej 38° C, częstość oddechów powyżej 20/min, infekcja wymagająca antybiotykoterapii, czynne krwawienie, świeże wybroczyny, poziom płytek poniżej 50 G/l [2]. Ogólnie przyjmuje się, że tętno podczas fizjoterapii nie powinno przekraczać 60-80% tętna maksymalnego. Intensywność ćwiczeń należy stopniowo zwiększać. Czas ich trwania powinien zaczynać się od 15 minut i stopniowo się wydłużać średnio do 30 minut. U pacjentów w dobrej kondycji, po leczeniu radykalnym czas ćwiczeń można wydłużać do 60 minut. Fizjoterapia powinna odbywać się średnio 3 razy w tygodniu [113]. Segal stwierdził, że mniejsze natężenie ćwiczeń u pacjentek z I i II stopniem raka piersi powoduje mniejszą poprawę wydolności fizycznej [144]. Dotychczasowe badania oceniające skuteczność aktywizacji ruchowej prowadzono głównie u chorych w trakcie leczenia onkologicznego (radio- i chemioterapia) [2, 116, 143], przeszczepu szpiku kostnego [84] lub u pacjentów wyleczonych z choroby nowotworowej [39, 46, 128]. Stevinson w przeglądowej pracy oceniającej 33 badania kontrolowane, w tym 25 randomizowanych stwierdza, że w żadnym badaniu nie obserwowano wzrostu natężenia CRF pod wpływem ćwiczeń. Redukcję CRF zanotowano w 10 badaniach. W 3 widoczna była tendencja do poprawy zmęczenia, ale nie osiągnęła ona istotności statystycznej. W niektórych obserwowano umiarkowaną poprawę w funkcjonowaniu fizycznym. Dotychczas nie przeprowadzono badań oceniających wpływ fizjoterapii na długość przeżycia chorych czy możliwość nawrotu nowotworu [152].

Ćwiczeniami najczęściej zalecanymi w badanych grupach były ćwiczenia aerobowe. Tzw. *walking programs*, ćwiczenia z użyciem cykloergonometru, chód na bieżni ruchomej, czasem dowolna aktywność ruchowa, np.: taniec. W większości badań obserwowano spadek natężenia zmęczenia o średnio 40-50%. Poza zmniejszeniem natężenia zmęczenia Mock w swoich badaniach wykazała również obniżenie się poziomu stresu psychologicznego towarzyszącego chorobie nowotworowej [115, 116].

Jedynym jak dotąd badaniem oceniającym wpływ ćwiczeń fizycznych na jakość życia, poziom zmęczenia i lęku u pacjentów hospicyjnych jest analiza Porock. Badanie było przeprowadzone wśród 9 chodzących pacjentów w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej o różnej lokalizacji. Nie obserwowano zmniejszenia poczucia ogólnego zmęczenia i zmęczenia fizycznego w podskalach MFI-20, natomiast zauważono tendencję do poprawy wyników w podskalach oceniających zmęczenie psychiczne, motywację i aktywność fizyczną. Mimo że wyniki uzyskane za pomocą MFI nie są znamienne statystycznie, to jednak wszyscy pacjenci poproszeni o komentarz do prowadzonych działań rehabilitacyjnych wypowiedzieli się o nich pozytywnie i twierdzili, że ich samopoczucie się poprawiło [133].

Interwencje psychologiczne

Ten rodzaj interwencji u pacjentów w trakcie aktywnego leczenia onkologicznego zaliczany jest podobnie jak fizjoterapia do kategorii 1 według NCCN [113]. Każdy pacjent przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego powinien być poinformowany o jego efektach ubocznych, w tym o zmęczeniu. Sami chorzy nie zdają sobie sprawy, że zmęczenie jest jednym z ubocznych objawów leczenia. Według badania Love jedynie 8% chorych oczekiwało wystąpienia zmęczenia, natomiast odczuwało je 86% [99]. W wyniku braku informacji chorzy różnie mogą interpretować pojawiające się CRF. Niektórzy wiążą ten objaw z nieskutecznością leczenia, inni z progresją choroby. Zdarza się, że z tego powodu przerywają leczenie onkologiczne lub proszą o zmianę schematu leczenia na mniej obciążający. Nieprawidłowa interpretacja przyczyn wystąpienia CRF prowadzi do nasilania się stresu emocjonalnego. Pierwsze badania podejmujące interwencję psychologiczną u chorych z nowotworami prowadzone były w latach 80-tych. Organizowano grupy wsparcia dla chorych z rakiem piersi przez okres roku [151]. Stosowano również indywidualną edukację u pacjentów po zabiegu usunięcia czerniaka złośliwego [50]. Prowadzono programy ułatwiające

radzenie sobie ze stresem [75]. W badaniu Gaston-Johansson wprowadzono kompleksowy program pomocy w radzeniu sobie z chorobą nowotworową u chorych podczas transplantacji szpiku kostnego. Obejmował on terapię relaksacyjną, wyobrazeniową, kognitywną [55]. W większości przeprowadzonych badań obserwowano poprawę w zakresie natężenia zmęczenia i objawów towarzyszących zarówno somatycznych (nudności i wymioty, ból), jak i psychicznych (lęk, zaburzenia nastroju). Obecnie pomoc psychologiczna jest uznana za standard nie tylko opieki onkologicznej, ale również paliatywnej.

7. Badania własne

7.1. Wprowadzenie

Prowadzone od kilkunastu lat badania jakości życia chorych zmieniły podejście personelu medycznego do pacjenta. Wcześniej uważano, że lekarz najlepiej wie, jak się pacjent czuje. Obecnie szczególną wagę przykładają się (lub powinno przykładają) do samooceny pacjenta. Od pewnego czasu zaczęto zwracać uwagę na fakt, że to nie ból czy wymioty są uważane przez chorych za najbardziej dokuczliwe symptomy w przebiegu choroby nowotworowej. Obecnie za najbardziej utrudniające funkcjonowanie uznaje się zmęczenie (osłabienie) towarzyszące nowotworowi [41, 113]. Wynikać może to zarówno z postępu farmakologii, jak i wprowadzenia standardów WHO dotyczących leczenia analgetycznego czy antiemetycznego. Niestety problem CRF nadal jest niedoceniany przez personel medyczny [124, 164].

Jak wynika z dostępnej literatury dotyczącej problemu CRF, badania prowadzone były głównie w USA i krajach Europy Zachodniej. Społeczeństwa żyjące w różnych warunkach ekonomicznych i kulturowych mogą w inny sposób przeżywać zarówno stres związany z chorobą nowotworową, jak i objawy towarzyszące chorobie. W Polsce jak dotąd nie publikowano badań nakierowanych na zmęczenie w chorobie nowotworowej, w szczególności u chorych pozostających pod opieką hospicyjną.

Powszechnie znany jest fakt negatywnego wpływu unieruchomienia na stan ogólny chorych. W przebiegu różnych chorób coraz częściej proponuje się pacjentom podejmowanie regularnego, mniej lub bardziej intensywnego wysiłku fizycznego albo jakiegokolwiek innej formy aktywności fizycznej. Wydaje się, że w przypadku choroby nowotworowej dzieje się jednak inaczej. Powszechnie zaleca się oszczędzający tryb życia w celu „dojścia do siebie” po chemioterapii czy innym leczeniu onkologicznym. Wśród chorych oraz ich rodzin często spotyka się stereotypowe twierdzenie o zbawiennym wpływie „spokoju” w końcowym stadium choroby nowotworowej. Personel medyczny nie zachęca do podejmowania aktywności fizycznej [41] z obawy przed zrobieniem choremu krzywdy. Dotychczas nie opracowano standardów dotyczących prowadzenia kinezyterapii (rodzaju ćwiczeń i stopnia ich natężenia) w tej grupie chorych. Ogólnie mówiąc, podejmowanie aktywizacji ruchowej u tych pacjentów traktowane jest w kategoriach niepotrzebnego „męczenia” chorych.

Jednak podejście do kinezyterapii u pacjentów z chorobą nowotworową powoli zmienia się. Wiadomo, że regularna aktywność fizyczna w trakcie leczenia onkologicznego poprawia bądź zapobiega pogarszaniu się jakości życia chorych. Pozytywnie wpływa także na poczucie zmęczenia. W najnowszej wersji wytycznych NCCN z 2006 roku, dotyczących postępowania w zmęczeniu w trakcie choroby nowotworowej, dołączono zalecenie wprowadzania rehabilitacji od momentu rozpoznania choroby nowotworowej [113]. Dotyczy ono jedynie chorych w trakcie leczenia onkologicznego i u tzw. „survivors”, czyli wyleczonych z nowotworu. Nieznany jest dokładny wpływ aktywizacji ruchowej na poczucie zmęczenia, jak i ogólną jakość życia w grupie chorych u kresu życia [142]. Pojedyncze badania, takie jak np. Porock [133] nie pozwalają na wprowadzenie zalecenia takiej formy interwencji jako skutecznej w zwalczaniu CRF w tej grupie pacjentów.

7.2. Cele pracy

Cele poznawcze niniejszej pracy to:

- określenie częstości występowania zmęczenia u chorych pozostających pod opieką hospicjów Trójmiasta
- ustalenie ewentualnych czynników klinicznych i psychospołecznych pozostających w związku z objawem zmęczenia u w/wym. chorych
- ocena wpływu kinezyterapii na natężenie odczuwanego zmęczenia i jakość życia pacjentów w daleko zaawansowanej chorobie nowotworowej, będących pod opieką hospicyjną.

Cel utylitarny zawiera się w próbie opracowania prostego, skutecznego schematu ćwiczeń, które na podstawie instrukcji mógłby wykonać prawie każdy pacjent (sam lub przy pomocy rodziny) pozostający pod opieką paliatywną. Zadaniem takiej aktywizacji miałyby być poprawa samopoczucia (w tym również zmniejszenie poczucia zmęczenia) oraz zapobieganie szybkiemu pogarszaniu się jakości życia pacjentów u kresu życia.

7.3. Procedura badań

Projekt badania posiada pozytywną opinię Niezależnej Komisji Bioetycznej do Spraw Badań Naukowych przy Akademii Medycznej w Gdańsku NKEBN/26/2002.

Prowadzone badania przebiegały w dwu fazach.

W pierwszym etapie przeprowadzono ankietę skriningową (załącznik nr 1) wśród pacjentów hospicjów na terenie Trójmiasta w celu: określenia częstości występowania i natężenia zmęczenia oraz bólu, a także związku niektórych czynników społeczno-demograficznych i klinicznych ze zmęczeniem. Dodatkowo, retrospektywnie zebrano informacje na temat prowadzonej w dniu badania skriningowego farmakoterapii bólu.

W drugiej fazie rozpoczęto obserwację zmian natężenia zmęczenia oraz jakości życia chorych wraz z postępującą chorobą nowotworową. Wyodrębniono dwie grupy badane.

W pierwszej chorym proponowano uczestnictwo w kinezyterapii 3 razy w tygodniu, pod nadzorem rehabilitanta przez okres 3-4 tygodni. Przeprowadzany schemat ćwiczeń zawierał: ćwiczenia oddechowe, izometryczne oraz ćwiczenia czynne wolne, obejmujące wszystkie większe grupy mięśniowe. Opracowany został we współpracy z mgr Joanną Gurzyńską, rehabilitantem mającym wieloletnie doświadczenie w pracy z chorymi w zaawansowanej chorobie nowotworowej (załącznik nr 2).

Drugą grupę (kontrolną) stanowili chorzy, których obserwowano bez stosowania kinezyterapii. Badano ich za pomocą tych samych narzędzi badawczych w jednakowych odstępach czasu.

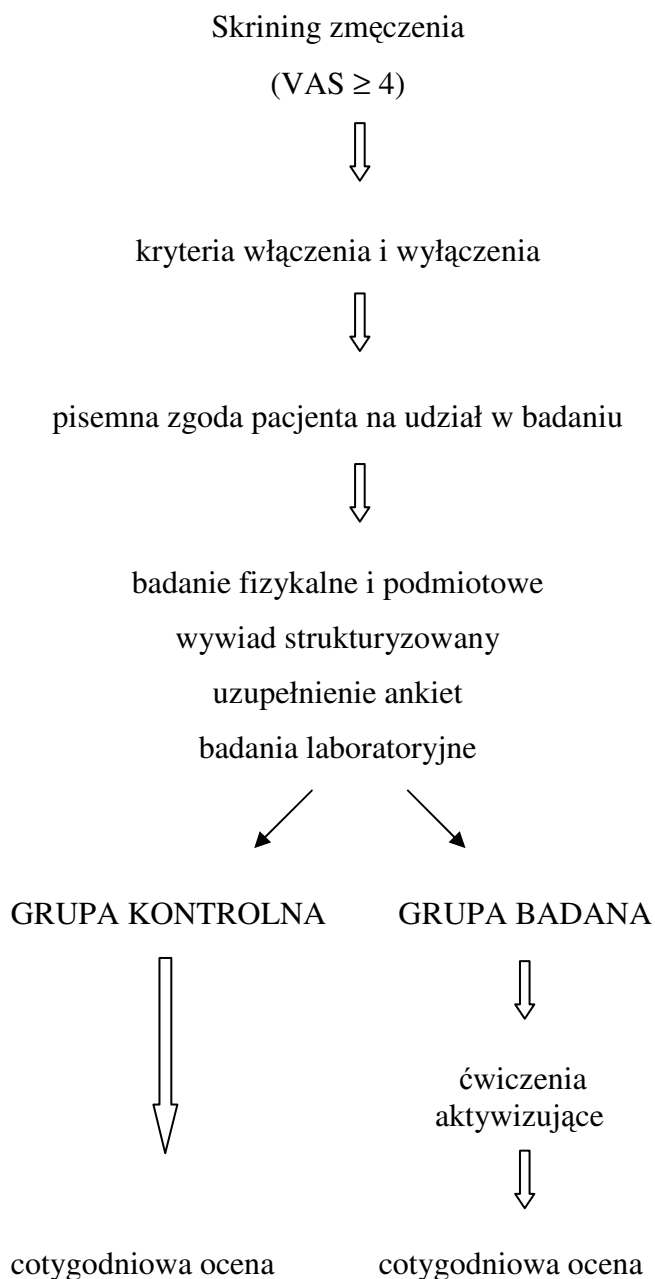
Schematycznie kwalifikację do badań przedstawia rycina nr 7.

Kryteriami włączenia do badania były:

- wiek - 18 rż i powyżej
- występowanie podczas badania skriningowego przynajmniej średniego poziomu zmęczenia (VAS \geq 4) w 11 punktowej skali wzrokowo-analogowej
- rozpoznana choroba nowotworowa w daleko zaawansowanym stadium
- przypuszczalny okres życia ok. 4 tygodnie
- stan psychiczny pozwalający na udzielenie świadomych odpowiedzi
- świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu
- zakończone leczenie onkologiczne (radio- czy chemioterapia) przynajmniej miesiąc przed włączeniem do badania
- stan fizyczny pozwalający na prowadzenie ćwiczeń

- brak aktywizacji ruchowej przynajmniej w okresie 3 tygodni przed włączeniem do badania
- brak istotnych zaburzeń w badaniach laboratoryjnych.

Rycina nr 7. Uproszczony schemat kwalifikacji chorych do badania.



Kryteria wyłączenia z badania stanowiły:

- nowotwory ośrodkowego układu nerwowego oraz udokumentowane w badaniach obrazowych przerzuty do OUN
- zaburzenia psychiczne (dezorientacja allo- i autopsychiczna)

- zaawansowane zmiany zwyrodnieniowe w stawach: szczególnie biodrowych kolanowych, barkowych i łokciowych, znacznie ograniczające ich ruchomość
- ciśnienie rozkurczowe poniżej 45mmHg i powyżej 95 mmHg [2]
- infekcja wymagająca antybiotykoterapii [2]
- obecność tzw. korygowalnych czynników mogących być przyczyną CRF (np.: hiperkalcemia, niedoczynność tarczycy, znaczna niedokrwistość, depresja)
- nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, będące przeciwwskazaniem do prowadzenia kinezyterapii [127]:
 - wartość hematokrytu poniżej 25%
 - stężenie hemoglobiny poniżej 8 g/dl
 - granulocyty obojętnochłonne poniżej 500 G/l
 - liczba płytek krwi poniżej 50 G/l
 - kreatynina powyżej 2,5 mg/dl
 - aminotransferaza alaninowa powyżej 150 U/l.

Podczas pierwszej wizyty:

- ◆ Przeprowadzono skrining zmęczenia za pomocą jednowymiarowej, 11 punktowej skali wzrokowo-analogowej VAS dla zmęczenia. W przypadku uzyskania wyniku na skali VAS-zmęczenie 4 i powyżej przeprowadzono dalszą część badania
- ◆ Pacjentowi przedstawiano dokładną informację o badaniu. Po uzyskaniu jego pisemnej, świadomej zgody na udział w badaniu w dalszej kolejności:
- ◆ Pobierano jednokrotnie krew do oznaczeń laboratoryjnych (morfologia, albuminy, ALT, INR, kreatynina, mocznik, Na, K, wapń, glukoza, TSH, fT4, fT3) w celu oceny obecności ewentualnych zaburzeń wykluczających możliwość prowadzenia kinezyterapii oraz identyfikacji tzw. korygowalnych czynników mogących być przyczyną CRF. Tylko pacjenci bez w/wym. odchyłeń w badaniach laboratoryjnych mogli wziąć udział w dalszej części badania.
- ◆ Przeprowadzono badanie podmiotowe. W celu zmniejszenia liczby wypełnianych przez chorych kwestionariuszy stan psychiczny chorych oceniany był podczas wywiadu. Z dużym prawdopodobieństwem starano się wykluczyć obecność zaburzeń depresyjnych o dużym nasileniu na podstawie pytań o ewentualne zaburzenia snu, apetyt, nastrój, codzienną aktywność (jak w wytycznych ICD-10). Pod uwagę brano także dane dotyczące zachowania chorego uzyskane od rodziny. W przypadku podejrzenia zaburzeń poznawczych przeprowadzano test MMSE (Mini Mental State Examination).

- ◆ W badaniu fizykalnym oceniano sprawność ogólną pacjenta za pomocą WHO-ECOG performance index oraz testu chodzenia, przeprowadzano wywiad strukturyzowany.
- ◆ Pacjenci proszeni byli o cotygodniowe wypełnienie kwestionariuszy i skal:
 - BFI (Brief Fatigue Inventory) oceniającego natężenie zmęczenia oraz jego wpływ na poszczególne aspekty funkcjonowania,
 - RSCL (Rotterdam Symptom Check List) oceniający jakość życia oraz natężenie objawów somatycznych i psychicznych.
 - VAS- zmęczenie

Ćwiczenia prowadzono według schematu (załącznik nr 2) 3 razy w tygodniu pod nadzorem rehabilitanta przez 3-4 tygodnie. Przed i po zakończeniu ćwiczeń dokonywano pomiaru ciśnienia tętniczego, akcji serca i liczby oddechów.

7.4. Metodyka badań

Poniżej zostaną scharakteryzowane narzędzia badawcze użyte w niniejszej pracy. Są to sprawdzone skale charakteryzujące się dobrymi własnościami psychometrycznymi.

1. RSCL - Rotterdamska Lista Objawów (Rotterdam Symptom Checklist).

Twórcą Rotterdamskiej Listy Objawów jest de Haes [63]. Metoda ta oparta jest o samoocenę dokonywaną przez chorych. W wersji oryginalnej bada cztery obszary jakości życia:

- objawy fizyczne
- objawy psychiczne
- poziom aktywności
- ogólną jakość życia.

W badaniu użyto zmodyfikowanej wersji skali przystosowanej dla pacjentów w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej. Oceny psychometrycznej polskiej, skróconej wersji RSCL dokonali de Walden-Gałuszko i Majkowicz [167]. Wersja ta nie zawiera pytań o *zainteresowanie seksem* i *utrata włosów*. Objawy somatyczne bada 21 pozycji, natomiast objawy psychiczne 7 pozycji (załącznik 3). Objawy oceniane są w

postaci 4 punktowej skali typu Likerta. Według analizy Hall i wsp. RSCL nadaje się także do wykrywania depresji i lęku w chorobie nowotworowej [64].

Ogólną jakość życia RSCL szacuje się na podstawie 7 punktowej skali typu Likerta.

2. BFI – Krótki Inwentarz Zmęczenia (Brief Fatigue Inventory).

Skala stworzona przez Mendoza i wsp. [108], służy do szybkiej oceny natężenia zmęczenia i jego wpływu na poszczególne aspekty funkcjonowania za pomocą 11 punktowej skali VAS. Dodatkowo zawiera pytania o poczucie „inności” stanu zmęczenia w porównaniu do „normalnego” (załącznik 4).

3. WHO-ECOG performance index.

Skala ta została skonstruowana przez WHO (World Health Organisation). Nadaje się do oceny wydolności pacjenta, której dokonuje lekarz na pięciopunktowej skali (załącznik nr 5). Jest łatwa w użyciu i interpretacji. Ze względu na dobre własności psychometryczne często używana jest do oszacowania trafności innych skal oceniających jakość życia szczególnie w aspekcie fizycznym.

4. Wzrokowo-analogowa skala VAS.

Skale VAS dla różnych objawów są prostymi, jednowymiarowymi narzędziami służącymi do oceny intensywności badanego objawu. Tego typu skale są powszechnie używane, najczęściej do oceny bólu.

Oprócz wymienionych powyżej standardowych metod w pracy wykorzystano:

5. Wywiad strukturyzowany do oceny danych społeczno-demograficznych.
6. Badanie podmiotowe i przedmiotowe dla oceny stanu somatycznego i psychicznego.
7. Dokumentację medyczną w celu uzyskania danych klinicznych.

7.5. Charakterystyka badanych grup

Grupa I

Za pomocą ankiety skriningowej zbadano 276 chorych w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej pozostających pod opieką hospicyjną (domową i stacjonarną) w Gdańsku, Sopocie i Gdyni.

Płeć : W badaniach wzięło udział 150 kobiet (54,4%) oraz 126 mężczyzn (45,6%).

Wiek : Średnia wieku badanych wynosiła 68,6 lat (min. 24, max. 94) SD± 12,0. U kobiet średnio 68,8 lat (min. 37, max. 91) SD ±12,2 natomiast u mężczyzn 68,4 lat (min. 24, max. 94) SD ±11,8. Zgodnie z założeniami WHO, badanych podzielono na trzy podgrupy:

- przed 65 rokiem życia
- od 65 rż do 74 rż (tzw. młodzi starzy – *young old*)
- 75 rż i powyżej (tzw. starzy starzy - *old old*).

Liczbę pacjentów w poszczególnych podgrupach przedstawia tabela nr 8.

Tabela nr 8. Liczba osób z grupy I w poszczególnych kategoriach wiekowych.

Wiek	Liczba osób	Procent grupy badanej
do 64 r.ż.	93	33,8 %
pomiędzy 65 a 74 r.ż.	87	31,6 %
owyżej 74 r.ż.	96	34,6 %

Miejsce badania : 112 chorych pozostawało pod opieką hospicjów stacjonarnych (40,6%) a 164 pod opieką hospicjów domowych (59,4%).

Wykształcenie :

Tabela nr 9. Charakterystyka grupy I ze względu na wykształcenie.

Wykształcenie	Liczba osób	Procent grupy badanej
podstawowe	69	25 %
zawodowe	76	27,5 %
średnie	97	35,2 %
wyższe	34	12,3 %

Stan cywilny :

Tabela nr 10. Charakterystyka grupy I ze względu na stan cywilny.

Stan cywilny	Liczba osób	Procent grupy badanej
Panna/kawaler	22	8 %
Zamężna/zonaty	143	52 %
Rozwiedziona/-y	22	8 %
Wdowa/-wiec	89	32 %

Lokalizacja nowotworu : Poniżej w tabelach przedstawiono charakterystykę grupy I ze względu na pierwotną lokalizację nowotworu oraz obecność przerzutów w chwili badania. Nowotwory skategoryzowano w 9 grup w zależności od punktu wyjścia :

- jama ustna i noso-gardziel (język, dno jamy ustnej, gardło, krtań)
- płuco
- pierś
- układ pokarmowy (wątroba, trzustka, pęcherzyk żółciowy, drogi żółciowe przełyk, żołądek, jelito cienkie, jelito grube, odbytnica)
- układ endokryny (tarczyca, nadnercza)
- hematologiczne (chłoniaki, białaczki, ziarnica złośliwa)
- układ moczowo-płciowy (szyjka macicy, trzon macicy, jajnik, wargi sromowe, nerka, pęcherz moczowy, prostata)
- inne (czerniak złośliwy, rdzeń kręgowy, mięsak kości)
- punkt wyjścia nieokreślony.

Tabela nr 11. Lokalizacja nowotworów w grupie I.

Lokalizacja nowotworu	Liczba osób	Procent grupy badanej
Jama ustna i noso-gardziel	11	4,0 %
Płuco	56	20,3 %
Pierś	31	11,2 %
Układ pokarmowy	71	25,7 %
Układ endokrynnny	5	1,8 %
Hematologiczne	7	2,5 %
Układ moczowo-płciowy	65	23,6 %
Inne	7	2,5 %
Punkt wyjścia nieokreślony	23	8,3 %

Tabela nr 12. Lokalizacja nowotworu i obecność przerzutów w grupie I.

Lokalizacja nowotworu	Liczba osób, u których nie stwierdzono przerzutów	Liczba osób, u których stwierdzono przerzuty
Jama ustna i noso-gardziel	4	7
Płuco	21	35
Pierś	12	19
Układ pokarmowy	36	35
Układ endokrynnny	3	2
Hematologiczne	5	2
Układ moczowo-płciowy	21	44
Inne	5	2
Punkt wyjścia nieokreślony	1	22
OGÓŁEM	108 (39,1 %)	168 (60,8%)

Inne objawy towarzyszące: spośród całej grupy I 1 osoba nie zgłaszała żadnego objawu towarzyszącego chorobie nowotworowej. 116 chorych (41,8%) oprócz zmęczenia i bólu nie zgłaszało innych objawów towarzyszących. Pozostali n=160 (59,2%) zgłaszali następujące objawy dodatkowe (tabela nr 13).

Tabela nr 13. Inne objawy towarzyszące chorobie nowotworowej podawane przez chorych dniu badania.

Objaw	Liczba osób	Procent badanej grupy
Kaszel	6	2,2 %
Zaburzenia oddawania moczu	13	4,7 %
Brak apetytu	4	1,4 %
Zaparcia	16	5,8 %
Senność	20	7,2 %
Trudności w chodzeniu	2	0,7 %
Lęk	10	3,6 %
Biegunka	1	0,4 %
Duszność	7	2,5 %
Nudności i wymioty	38	13,7 %
Zaburzenia połykania	12	4,3 %
Obrzęki kończyn dolnych	6	2,2 %
Wzmoczone napięcie mięśni	9	3,2 %
Chrypka	1	0,4 %
świąd	3	1,1 %
Nerwowość	3	1,1 %
Suchość w ustach	2	0,7 %
Pieczenie języka	1	0,4 %
Bezsenność	4	1,4 %
Nastroj depresyjny	3	1,1 %

Grupa II

Pacjenci z grupy I (n=276), u których na podstawie dokumentacji medycznej ustalono, jakie leczenie przeciwbólowe otrzymywali w dniu badania, stworzyli grupę II (n=173). Analizę przyjmowanych analgetyków opioidowych przeprowadzono retrospektywnie. Grupę II stworzono w celu ustalenia ewentualnego związku pomiędzy zmęczeniem a rodzajem przyjmowanego opioidu. Zebrany materiał obejmował 173 osoby: 93 kobiety (53,8 %) i 80 mężczyzn (46,2 %). Średnia wieku badanych wynosiła 68,18 lat (min. 24, max. 93) SD \pm 12,4. U kobiet 68,73 (min. 37, max. 90) SD \pm 12,8 u mężczyzn 67,53 (min. 24, max. 93) SD \pm 12,0. Pod opieką hospicjum stacjonarnego pozostawało 66 osób (38,4 %), a 106 (61,6 %) pod opieką domową. Pacjenci z grupy II z powodu bólu nowotworowego przyjmowali słabe opioidy (tramadol), silne opioidy (morfina, fentanyl), bądź ich kombinację. Liczebność poszczególnych grup chorych w zależności od stosowanych opioidów pokazuje tabela nr 14.

Tabela nr 14. Liczba osób z grupy II przyjmująca określony opioid.

	Bez analgetyków opioidowych	Fentanyl	Tramadol
Bez analgetyków opioidowych	39 (22,5%)	0	0
Morfina	20 (11,6%)	21 (12,1%)	0
Fentanyl	41 (23,7%)	0	4 (2,3%)
Tramadol	48 (27,8%)	0	0

Z dalszej analizy statystycznej usunięto podgrupę, w której chorzy leczeni byli fentanylem i tramadolem (n=4). Wynika to z małej liczebności podgrupy oraz faktu, iż taki sposób leczenia nie jest zgodny z zasadami farmakoterapii bólu nowotworowego według WHO. Ze względu na niewielką możliwość rotacji opioidów w Polsce oraz brak krótkodziałającego fentanylem na bóle przebijające dopuszczalne jest połączenie 2 silnych opioidów, będących agonistami receptora opioidowego μ (grupa z morfiną i fentanylem). Po wykluczeniach liczebność grupy II wynosiła n=169 (tabela nr15).

Tabela nr 15. Ostateczna liczba osób z grupy II objętych dalszą analizą statystyczną.

	Bez analgetyków opioidowych	Fentanyl
Bez analgetyków opioidowych	39 (23,1%)	0
Morfina	20 (11,8%)	21 (12,4%)
Fentanyl	41 (24,3%)	0
Tramadol	48 (28,4%)	0

Grupa III A

Grupę stanowią chorzy pozostający pod opieką hospicyjną, u których oceniano wpływ kinezyterapii na poczucie zmęczenia i jakość życia w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej. Czas obserwacji wynosił minimum 3 tygodnie a maksymalnie 4 tygodnie.

Po uzyskaniu informacji od lekarzy prowadzących chorych zbadano 80 osób. Spośród nich 40 osób wstępnie zakwalifikowano do udziału w badaniu. Pozostałe osoby zdyskwalifikowano z powodu:

- pogorszenia się stanu w okresie od badania do rozpoczęcia kinezyterapii (n = 12)
- świeżej zakrzepicy w naczyniach żylnych głębokich kończyn dolnych (n = 2)
- nasilonych objawów depresji (n = 4)
- braku zgody na udział w ćwiczeniach aktywizujących (n = 5)
- zmęczenie na skali VAS poniżej 4 (n = 6)
- braku zrozumienia i umiejętności wypełniania załączonych ankiet (n = 11).

Zgodnie ze schematem przedstawionym na rycinie nr 7 40-stu (100%) wstępnie zakwalifikowanym osobom wykonano badania laboratoryjne w celu zidentyfikowania czynników mogących być przyczyną zmęczenia. U 2 osób (5%) zdiagnozowano niedoczynność tarczycy. Spośród chorych włączonych do badania 8 osób (20%) zmarło przed upływem 3 tygodni od momentu rozpoczęcia kinezyterapii.

Do właściwej analizy statystycznej włączono 30 osób (75%). Spośród nich 26 osób (86,7%) obserwowano pełne 4 tygodnie. Pozostałe 4 osoby (13,3%) zmarły w trakcie 4 tygodnia badania.

Ze względu na znaczne trudności ze znalezieniem chorych mogących uczestniczyć w badaniu odstąpiono od randomizacji i w pierwszej kolejności zbadano pacjentów z grupy III A.

Grupa III B

Grupę III B tworzy 19 chorych, u których bez prowadzenia kinezyterapii obserwowano zmiany natężenia zmęczenia oraz jakości życia w okresie minimum 3 tygodni – 2 osoby (10,5%) a maksymalnie 4 tygodni - 17 osób (89,5%). Porównanie

czynników społeczno-demograficznych oraz klinicznych obu grup przedstawiono poniżej. Grupa IIIA i IIIB nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy sobą.

Tabela nr 16. Porównanie grupy III A i III B.

	Grupa III A	Grupa III B	p
Kobiety	20 (66,7%)	8 (42,1%)	n.i. *
Mężczyźni	10 (33,3%)	11 (57,9%)	
Średnia wieku (w latach)	69,3 (min. 49, max. 91) SD ±10,9	66,26 (min. 49, max. 83) SD ±11,3	n.i. **
Hospicjum stacjonarne	9 (30%)	5 (26,3%)	n.i. *
Hospicjum domowe	21 (70%)	14 (73,7%)	
Średnie zmęczenie VAS (0-10)	6,6 SD ±1,4	6,5 SD ±1,4	n.i. **
Średnia wartość ECOG			n.i. *
ECOG - 1	n=1 (3,3%)	n=3 (15,8%)	
ECOG - 2	n=8 (26,7%)	n=9 (31,6%)	
ECOG - 3	n=20 (66,7%)	n=10 (52,6%)	
ECOG - 4	n=1 (3,3%)	n=0	
Średnia wartość Indeksu Mobilności Rivermead	59,7 SD ±16,3	69,6 SD ±19,2	n.i. **
Test chodzenia:			n.i. *
- nie chodzi	5 (16,7%)	1 (5,3%)	
- chodzi	25 (83,3%)	18 (94,7%)	
Średnia ocena QL (1-7)	3,93 SD ±0,98	3,57 SD ±1,07	n.i. **

* p dla testu χ^2

** p dla t-Studenta

7.6. Opracowanie statystyczne

Zebrane dane zapisywano w arkuszu kalkulacyjnym *Statistica 7.1*.

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej przy zastosowaniu komputerowego pakietu statystycznego *Statistica v. 7.1*.

Opisu statystycznego zmiennych dokonano z pomocą miar tendencji centralnej: średniej arytmetycznej, a rozproszenie wyników za pomocą odchylenia standardowego. Dane jakościowe przedstawiano w postaci tabel częstości i odsetek.

Wnioskowanie statystyczne było przeprowadzone za pomocą statystycznych testów parametrycznych i nieparametrycznych.

Testy parametryczne stosowane w pracy to:

- a) Analiza wariancji z powtarzającymi pomiarami.

b) Test t-Studenta dla danych skorelowanych i nieskorelowanych.

Testy nieparametryczne stosowane w pracy to:

a) Test niezależności χ^2 .

b) Test Manna-Whitneya.

Przy wszystkich weryfikacjach hipotez do oznaczania kryteriów odrzucenia hipotezy zerowej przyjęto następujące poziomy istotności: 0,05; 0,01; 0,001 a wyniki graniczne oznaczano $0,05 < p < 0,10$.

7.7. Wyniki badań

Grupa I

Zmęczenie

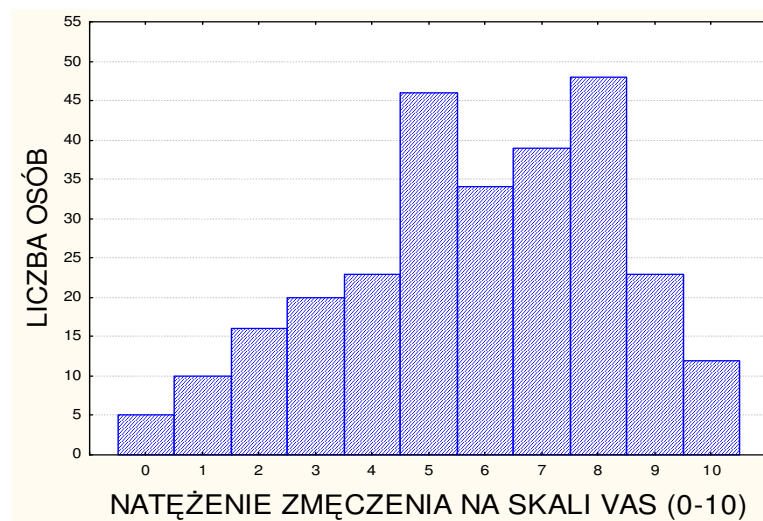
Zgodnie z celami postawionymi przed rozpoczęciem badań przeanalizowano częstość i natężenie poczucia zmęczenia w populacji pacjentów z daleko zaawansowaną chorobą nowotworową pozostających pod opieką hospicyjną.

Częstość występowania zmęczenia w grupie I wynosiła 98,2 %. Spośród zbadanych tylko 5 osób nie zgłaszało wcale zmęczenia (1,8 %). Średnie natężenie zmęczenia na skali VAS (0-10) w grupie badanej wynosiło 5,84 (min 0, max 10) SD $\pm 2,43$. Rozkład odpowiedzi na skali VAS – zmęczenie w grupie I przedstawia tabela nr 17 oraz rycina nr 8.

Tabela nr 17. Rozkład odpowiedzi na skali VAS-zmęczenie w grupie I.

Natężenie zmęczenia na skali VAS	Liczba osób	Procent grupy badanej
0	5	1,8 %
1	10	3,6 %
2	16	5,8 %
3	20	7,2 %
4	23	8,3 %
5	46	16,7 %
6	34	12,3 %
7	39	14,1 %
8	48	17,4 %
9	23	8,3 %
10	12	4,3 %

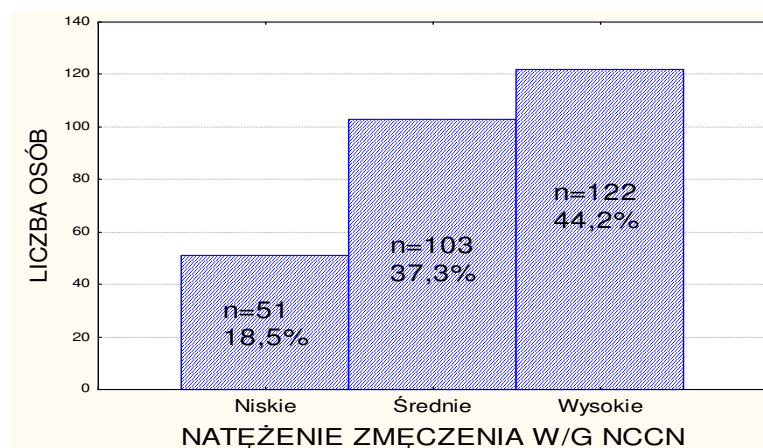
Rycina nr 8. Graficzne przedstawienie rozkładu zmęczenia na skali VAS w grupie I..



Zgodnie z wytycznymi NCCN [113] natężenie zmęczenia skategoryzowano w następujący sposób:

- Zmęczenie "brak i niskie" : 0 do 3 na skali VAS
- Zmęczenie "średnie" : 4 do 6 na skali VAS
- Zmęczenie "duże" : 7 do 10 na skali VAS

Rycina nr 9. Rozkład natężenia zmęczenia skategoryzowanego w/g NCCN w grupie I.



Upowszechnienie właściwego leczenia przeciwbólowego wraz z wprowadzeniem drabiny analgetycznej WHO spowodowało zmniejszenie ilości osób cierpiących z powodu bólu nowotworowego. Nadal w powszechnej opinii ból traktowany jest za najpowszechniejszy i najbardziej dokuczliwy objaw u tych chorych.

Poniżej przedstawiono częstość występowania bólu i jego nasilenie w grupie I. Porównano także częstość oraz natężenie bólu i zmęczenia.

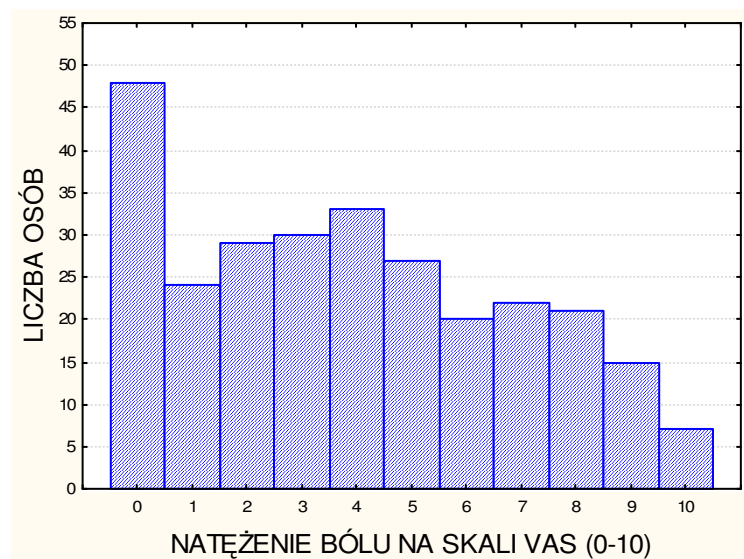
Ból

Częstość występowania bólu w grupie I wynosiła 82,6 %. Spośród badanych 48 osób (17,4%) nie zgłaszało bólu. Średnie natężenie bólu w grupie I wynosiło 3,93 (min 0, max. 10) SD $\pm 2,95$. Rozkład odpowiedzi na skali VAS-ból przedstawia tabela nr 18 i rycina nr 10 i 11.

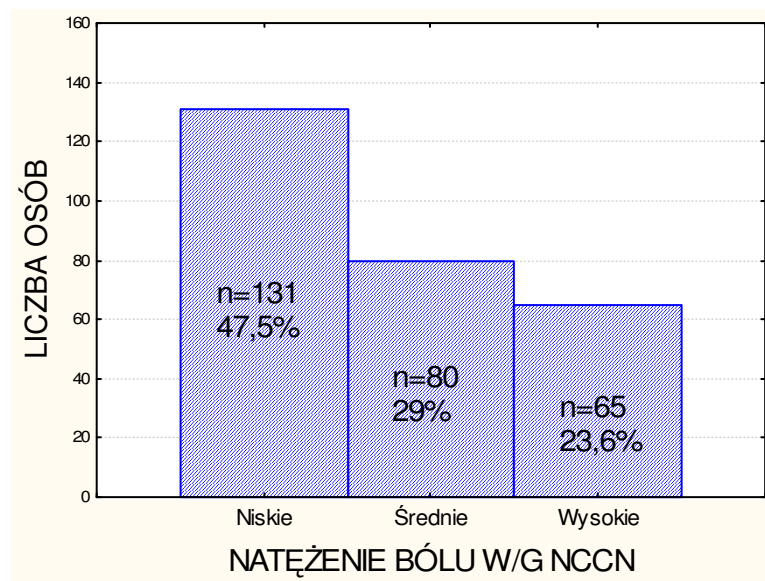
Tabela nr 18. Rozkład odpowiedzi na skali VAS-ból w grupie I.

Natężenie bólu na skali VAS	Liczba osób	Procent grupy badanej
0	48	17,4 %
1	24	8,7 %
2	29	10,5 %
3	30	10,9 %
4	33	12 %
5	27	9,8 %
6	20	7,2 %
7	22	8 %
8	21	7,6 %
9	15	5,4 %
10	7	2,5 %

Rycina nr 10. Graficzne przedstawienie rozkładu bólu na skali VAS w grupie I.



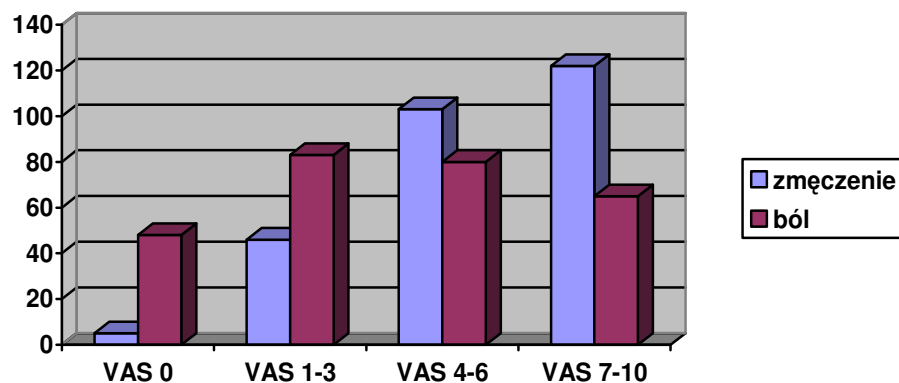
Rycina nr 11. Rozkład natężenia bólu skategoryzowanego wg NCCN w grupie I.



Ból skategoryzowano zgodnie z zasadami przyjętymi przez NCCN. Są one identyczne z wcześniej przedstawionymi, dotyczącymi zmęczenia.

Zmęczenie a ból.

Rycina nr 12. Porównanie nasilenia zmęczenia i bólu w grupie I.



Oś Y to liczba osób w danych grupach.

Za pomocą testu t-Studenta na poziomie istotności $p < 0.001$ wykazano statystycznie znamiennej różnicę w natężeniu zmęczenia i bólu w grupie I.

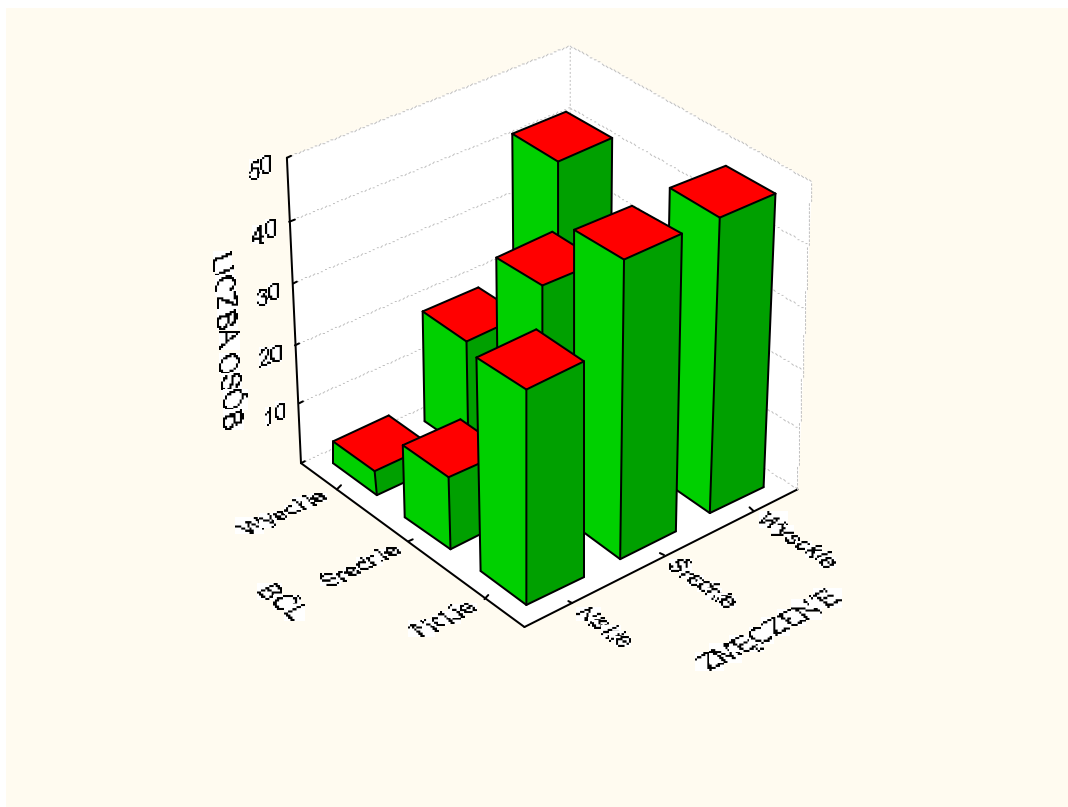
Poszukując zależności pomiędzy zmęčeniami a bólem, porównano liczebność w poszczególnych podgrupach, którą przedstawiono w tabeli nr 19.

Tabela nr 19. Tabela liczebności grupy I w zależności od natężenia zmęczenia i bólu.

	Zmęczenie niskie	Zmęczenie średnie	Zmęczenie duże
Ból niski	35	48	48
Ból średni	12	36	32
Ból silny	4	19	42

Stwierdzono istotną statystycznie zależność pomiędzy natężeniem zmęczenia a poziomem bólu $p < 0,001$ dla testu χ^2 . Ciekawym jest fakt, iż w grupie pacjentów z wysokim poziomem zmęczenia znajdują się niemal w równej proporcji chorzy zarówno z wysokim jak i niskim nasileniem bólu. Obrazuje to rycina nr 13.

Rycina nr 13. Zależność pomiędzy natężeniem zmęczenia i bólu.

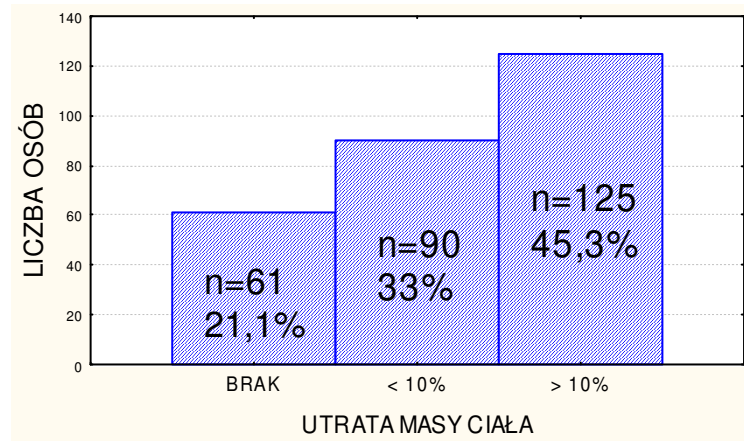


Utrata masy ciała w ciągu ostatnich 6 miesięcy poprzedzających badanie.

W celu ustalenia częstości występowania i nasilenia utraty masy ciała oraz ewentualnego związku pomiędzy nasileniem zmęczenia i stopniem utraty masy ciała. Każdego badanego z grupy I pytano obligatoryjnie o stopień utraty wagi. Liczebność w

poszczególnych podgrupach przedstawia rycina nr 14. Zależność pomiędzy stopniem utraty masy ciała a zmęczeniem obrazuje rycina nr 15.

Rycina nr 14. Utrata masy ciała w ciągu ostatnich 6 miesięcy poprzedzających badanie.



Utrata masy ciała w grupie I występowała u 215 osób (78,3%). U 33% badanych utrata wagi nie przekraczała 10% masy ciała sprzed 6 miesięcy. 45,3% chorych spełniało podstawowe kryterium rozpoznania wyniszczenia nowotworowego.

Rycina nr 15. Zależność pomiędzy utratą masy ciała a natężeniem zmęczenia w grupie I.

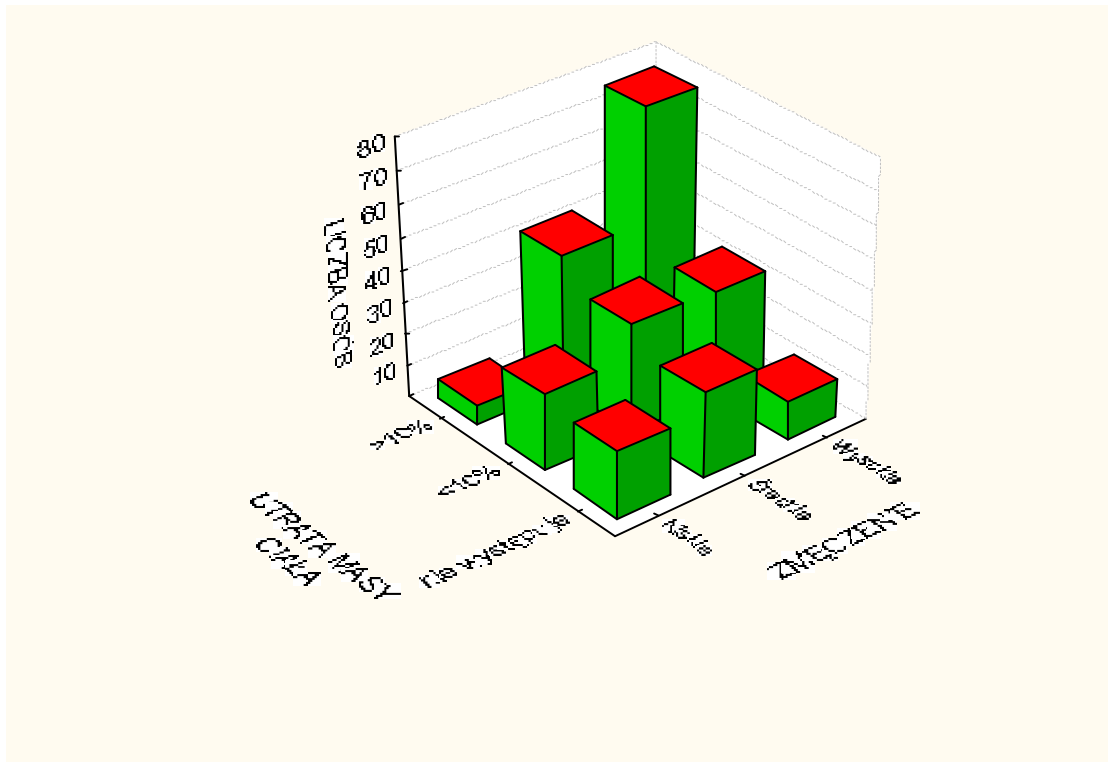
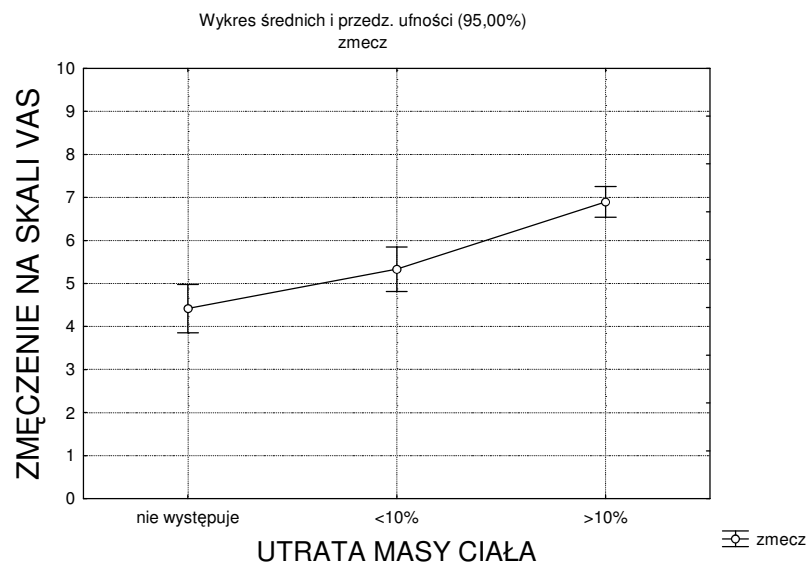


Tabela nr 20. Tabela liczebności grupy I z uwzględnieniem zależności pomiędzy utratą masy ciała i natężeniem zmęczenia.

Utrata masy ciała	Zmęczenie niskie	Zmęczenie średnie	Zmęczenie wysokie
Nie występuje	n=21	n=27	n=12
<10%	n=24	n=34	n=33
>10%	n=6	n=42	n=77

Rycina nr 16. Zależność pomiędzy stopniem utraty masy ciała a zmęczeniem



ANOVA F=28,945 (273,2); p<0,001

Wnioskowanie statystyczne wykazało istotną (p<0,001) zależność pomiędzy nasileniem zmęczenia a stopniem utraty masy ciała w ciągu 6 miesięcy poprzedzających badanie.

Czas trwania choroby

Średni czas trwania choroby nowotworowej w grupie badanej wynosił ok. 19,2 miesiąca (min 0,5, max. 156) SD \pm 23,6. Nie stwierdzono statystycznie istotnej zależności pomiędzy nasileniem zmęczenia a czasem trwania choroby (p=n.i. dla testu t-Studenta).

Płeć

Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności pomiędzy nasileniem zmęczenia a płcią (p= n.i.).

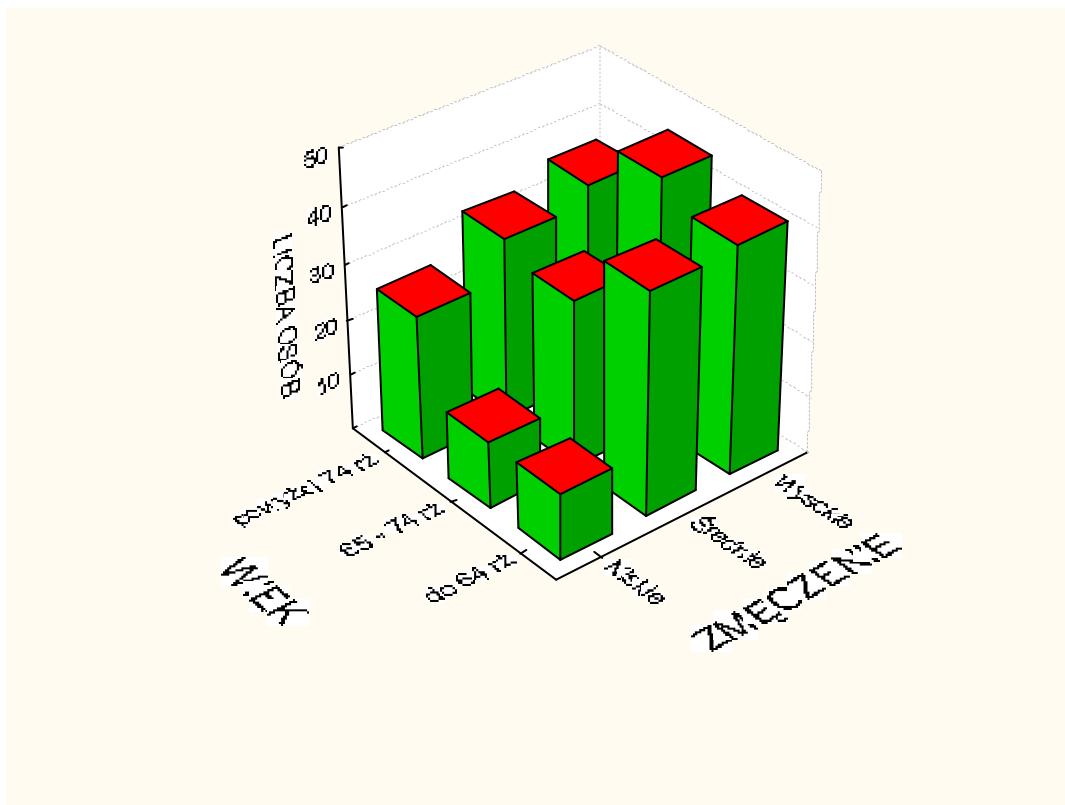
Wiek

Analiza statystyczna z użyciem testu χ^2 na poziomie istotności ($p < 0,05$) wykazała, że istnieje zależność pomiędzy nasileniem zmęczenia a wiekiem. Przedstawione w tabeli nr 21 i na rycinie nr 17 dane wskazują, że w grupie z niskim natężeniem zmęczenia największą liczebność stwierdzono wśród pacjentów powyżej 74 roku życia.

Tabela nr 21. Liczba osób w poszczególnych kategoriach zmęczenia.

Wiek	Zmęczenie niskie	Zmęczenie średnie	Zmęczenie wysokie	Razem wiersz
Przed 65 r.ż.	n=12	n=40	n=41	n=93
Od 65 do 74 r. ż	n=12	n=30	n=45	n=87
Powyżej 74 r. ż.	n=26	n=33	n=36	n=95
Ogółem	50	103	122	275

Rycina nr 17. Zależność: zmęczenie a wiek.



Wykształcenie

Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności pomiędzy nasileniem zmęczenia a poziomem wykształcenia pacjentów ($p = n.i.$).

Stan cywilny

Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności pomiędzy nasileniem zmęczenia a stanem cywilnym badanych pacjentów ($p=n.i.$).

Grupa II

Analiza statystyczna wykazała związek istotny statystycznie ($p<0,05$) pomiędzy natężeniem zmęczenia a grupą osób przyjmującą tramadol z powodu bólu. Nie stwierdzono takiej zależności pomiędzy zmęczeniem a przyjmowaniem morfiny, fentanylu bądź kombinacji morfiny i fentanylu. Średnie natężenia zmęczenia w poszczególnych grupach przedstawia tabela nr 22.

Tabela nr 22. Średnie arytmetyczne zmęczenia (skala VAS 0-10) w poszczególnych grupach przyjmujących opioidy z powodu bólu

Przyjmowany opioid	Średnie zmęczenie	Odchylenie standardowe	Liczba osób
Bez opioidu	5,1	$\pm 2,6$	39
Tramadol	6,3	$\pm 2,3$	48
Morfina	5,8	$\pm 2,1$	20
Fentanyl	6,0	$\pm 2,3$	41
Morfina i fentanyl	6,1	$\pm 2,5$	21

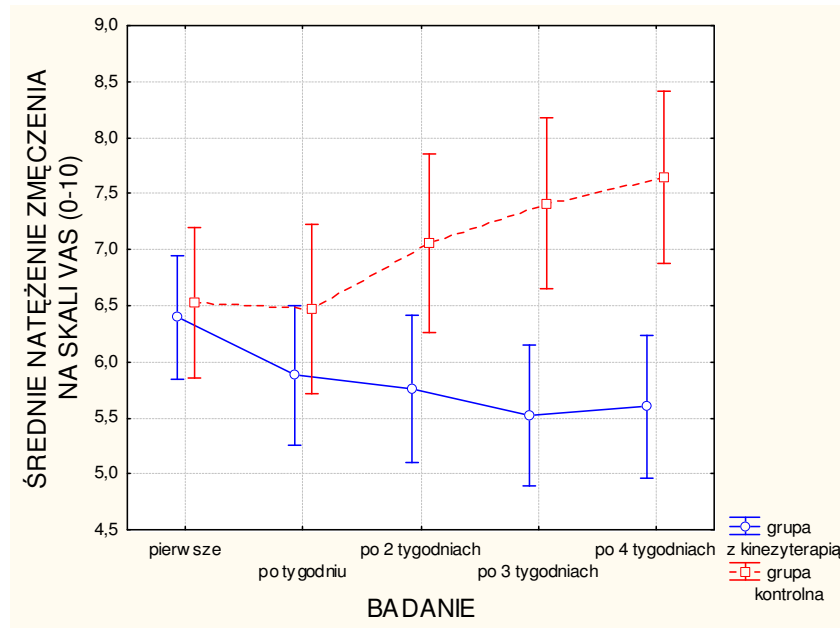
Grupa III

Analizy statystycznej dotyczącej zmian natężenia zmęczenia w jednostce czasu w grupie z **kinezyterapią (IIIA)** oraz w grupie **kontrolnej (IIIB)** dokonano na podstawie:

- średnich arytmetycznych wyliczonych z cotygodniowych pomiarów natężenia zmęczenia za pomocą skali VAS-zmęczenie
- średnich arytmetycznych wyliczonych z ogólnych wyników 9 itemów kwestionariusza BFI. Zakres każdego wynosił od 0 do 10.

Do obliczeń wykorzystano ANOVA w wersji z powtarzalnymi pomiarami. Poniższe tabele obrazują interakcję pomiędzy czynnikiem „grupa” (dwa poziomy: grupa z kinezyterapią i grupa kontrolna) a nasileniem zmęczenia w jednostce czasu (pięć poziomów: pięciokrotna ocena za pomocą opisanych wcześniej narzędzi badawczych). Grupa IIIA i IIIB wyjściowo nie różniły się istotnie statystycznie.

Rycina nr 18. Porównanie średniego natężenia zmęczenia na skali VAS (0-10) w grupach IIIA i IIIB w kolejnych pomiarach.

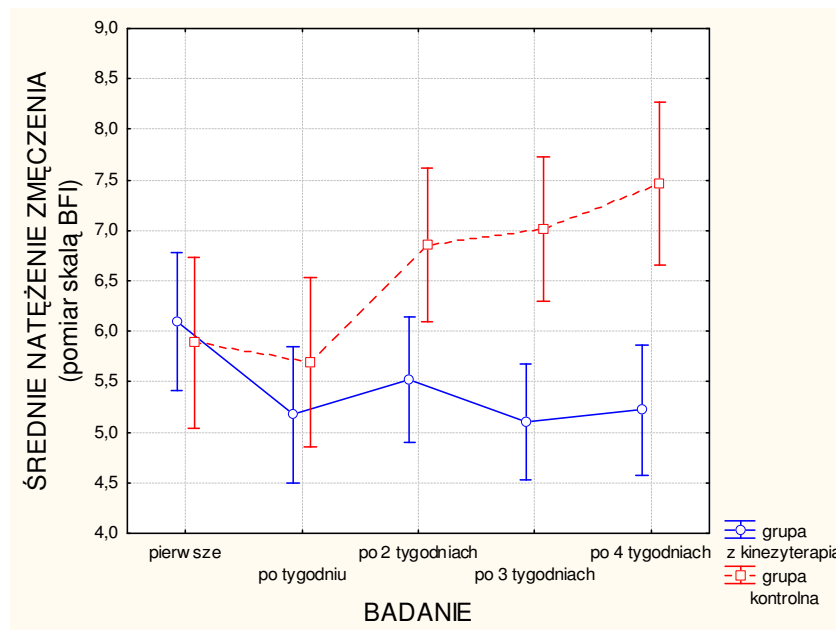


ANOVA $F(4,160)=5,004$; $p<0,001$

Analiza średniego natężenia zmęczenia w grupach IIIA i IIIB za pomocą skali VAS- zmęczenie wykazała, że:

- w grupie IIIA istotnie statystycznie zmęczenie zmniejszyło się po 3 tygodniach kinezyterapii
- w grupie IIIB istotnie statystycznie zmęczenie zwiększyło się już po 2 tygodniach obserwacji
- istotną statystycznie różnicę natężenia zmęczenia pomiędzy grupami obserwowano po 3 tygodniach

Rycina nr 19. Porównanie średniego natężenia zmęczenia (za pomocą BFI) pomiędzy grupą III A i IIIB w kolejnych pomiarach.



ANOVA F (4,164)=14,370;p<0,001

W przypadku analizy średniego natężenia zmęczenia w grupach IIIA i IIIB za pomocą skali BFI wykazano, że:

- w grupie IIIA istotnie statystycznie zmęczenie zmniejszyło się po tygodniu kinezyterapii, następnie wzrosło jego nasilenie do poziomu granicznego, by obniżyć się ponownie po 3 tygodniu
- w grupie IIIB istotnie statystycznie zmęczenie zwiększyło się już po 2 tygodniach obserwacji i wzrastało z każdym tygodniem obserwacji
- istotną statystycznie różnicę natężenia zmęczenia pomiędzy grupami obserwowano po 4 tygodniach

W celu wyraźniejszego zobrazowania wpływu kinezyterapii na CRF, w szczególności u chorych z dużym natężeniem zmęczenia ($BFI \geq 7$), w grupie IIIA i IIIB z 9 itemów skali BFI wyliczono średnie arytmetyczne. Następnie wyodrębniono dwie podgrupy: pierwszą, gdzie BFI było <7 i drugą, gdzie BFI było ≥ 7 . Obie zestawiono w czteropolowe tabele z grupą IIIA i IIIB. Stwierdzono, że w badaniach początkowych (pierwsze, po tygodniu i po 2 tygodniach) nie było istotnej zależności pomiędzy obecnością dużego nasilenia zmęczenia a ćwiczeniami. W badaniach po 3 i 4 tygodniach istnieje istotny statystycznie związek pomiędzy stosowaniem kinezyterapii a występowaniem dużego zmęczenia. Wyniki zestawienia przedstawiono poniżej.

Tabela nr 23. Liczba osób w podgrupach ze zmęczeniem średnim (BFI<7) i zmęczeniem dużym (BFI>7) w grupie IIIA i IIIB - badanie pierwsze.

	Zmęczenie	Grupa z kinezyterapią	Grupa kontrolna
Liczba osób	BFI<7	20	13
% z kolumny		66,67%	68,42%
Liczba osób	BFI ≥7	10	6
% z kolumny		33,33%	31,58%

p=n.i. dla testu χ^2

Tabela nr 24. Liczba osób w podgrupach ze zmęczeniem średnim (BFI<7) i zmęczeniem dużym (BFI>7) w grupie IIIA i IIIB - badanie po tygodniu.

	Zmęczenie	Grupa z kinezyterapią	Grupa kontrolna
Liczba osób	BFI<7	27	13
% z kolumny		90%	68,42%
Liczba osób	BFI ≥7	3	6
% z kolumny		30%	31,58%

p=n.i. dla testu χ^2

Tabela nr 25. Liczba osób w podgrupach ze zmęczeniem średnim (BFI<7) i zmęczeniem dużym (BFI>7) w grupie IIIA i IIIB - badanie po 2 tygodniach

	Zmęczenie	Grupa z kinezyterapią	Grupa kontrolna
Liczba osób	BFI<7	24	11
% z kolumny		80%	57,89%
Liczba osób	BFI ≥7	5	8
% z kolumny		20%	42,11%

p=n.i. dla testu χ^2

Tabela nr 26. Liczba osób w podgrupach ze zmęczeniem średnim (BFI<7) i zmęczeniem dużym (BFI>7) w grupie IIIA i IIIB - badanie po 3 tygodniach

	Zmęczenie	Grupa z kinezyterapią	Grupa kontrolna
Liczba osób	BFI<7	25	7
% z kolumny		83,33%	36,84%
Liczba osób	BFI ≥7	5	12
% z kolumny		16,67%	63,16%

p<0,001. dla testu χ^2

Tabela nr 27. Liczba osób w podgrupach ze zmęczeniem średnim (BFI<7) i zmęczeniem dużym (BFI>7) w grupie IIIA i IIIB - badanie po 4 tygodniach

	Zmęczenie	Grupa z kinezyterapią	Grupa kontrolna
Liczba osób	BFI<7	25	6
% z kolumny		96,15%	35,29%
Liczba osób	BFI ≥7	1	11

Analiza statystyczna odpowiedzi udzielanych w przez chorych z grupy IIIA i IIIB w kwestionariuszu BFI pozwoliła na ocenę wpływu kinezyterapii na:

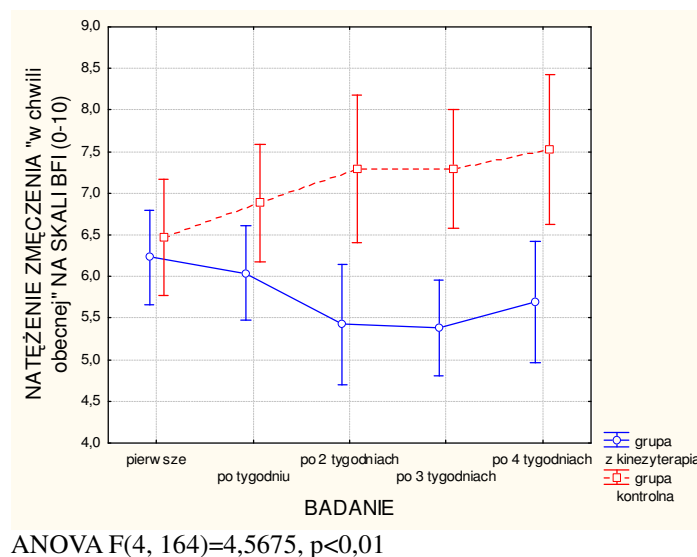
- poczucie zmęczenia : „w chwili obecnej”
- „przeciętnego” zmęczenia w czasie ostatnich 24 godzin
- „najgorszego” w czasie ostatnich 24 godzin.

oraz na zmiany w ocenie chorych dotyczące negatywnego wpływu zmęczenia na:

- ogólną aktywność
- nastrój
- zdolność chodzenia
- zdolność wykonywania zwykłych prac (domowych i pozadomowych)
- relacje z innymi
- radość z życia.

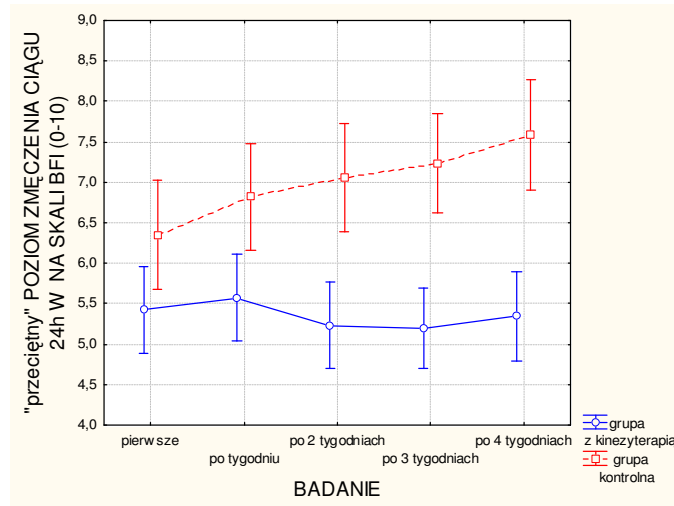
Wyniki przedstawiają ryciny od nr 20 do nr 28.

Rycina nr 20. Porównanie zmian natężenia zmęczenia „w chwili obecnej” pomiędzy grupą IIIA i IIIB w kolejnych pomiarach.



Poczucie zmęczenia „w chwili obecnej”, określane na skali (0-10), ulegało stopniowej redukcji w grupie IIIA. Już po 2 tygodniach stopień poprawy osiągnął istotność statystyczną. W grupie IIIB obserwowano wzrost natężenia zmęczenia, a o 2 tygodniach był on już znamieny statystycznie.

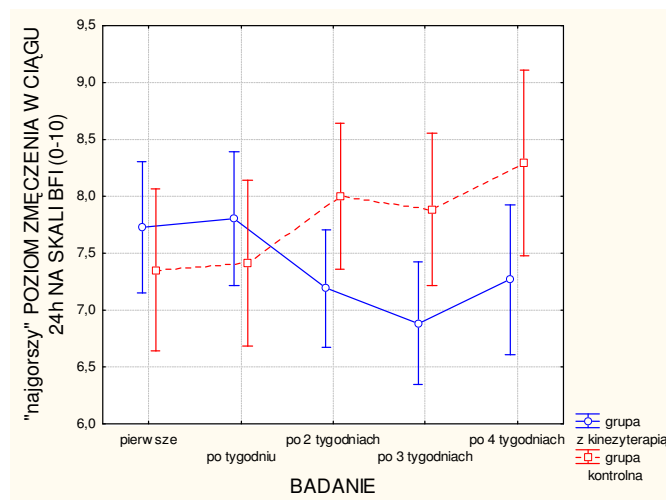
Rycina nr 21. Porównanie zmian „przeciętnego” natężenia zmęczenia pomiędzy grupą IIIA i IIIB w kolejnych pomiarach.



ANOVA: $F(4, 164)=3,8130, p<0,01$

W tym przypadku obserwowano szybki wzrost poczucia przeciętnego zmęczenia w grupie IIIB. Już po tygodniu był on statystycznie znamieny. W grupie z kinezoterapią poczucie przeciętnego zmęczenia pozostawało na praktycznie stałym poziomie, z nieznaczną tendencją do obniżania się.

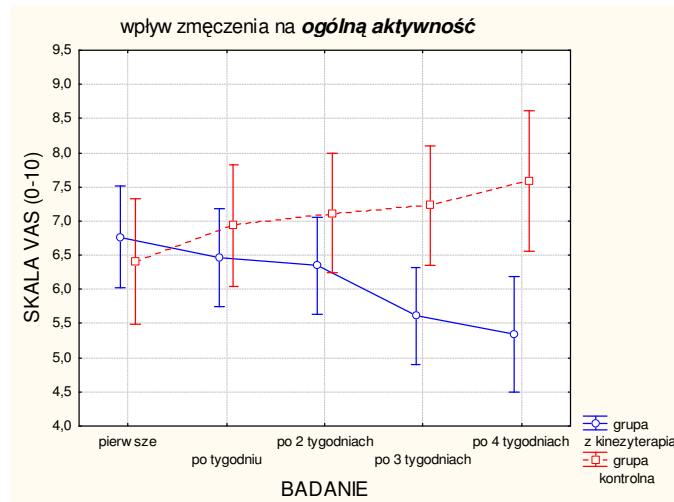
Rycina nr 22. Porównanie zmian poczucia „najgorszego” natężenia pomiędzy grupą IIIA i IIIB w kolejnych pomiarach.



ANOVA: $F(4, 164)=5,4785, p<0,001$

Od drugiego tygodnia obserwacji zauważalne staje się stopniowe zmniejszanie się natężenia najgorszego zmęczenia w grupie IIIA oraz jego zwiększanie się w grupie IIIB.

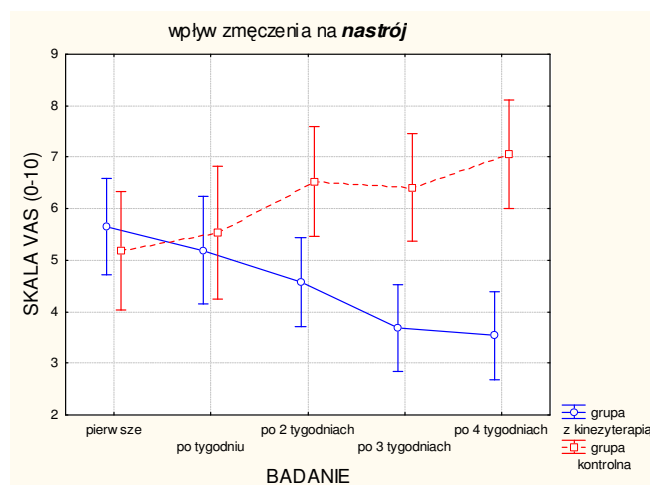
Rycina nr 23. Porównanie zmian wpływu zmęczenia na **ogólną aktywność** pomiędzy grupą IIIA i IIIB w kolejnych pomiarach.



ANOVA: $F(4, 164)=6,5293, p<0,001$

Mimo progresji choroby w trakcie obserwacji oraz stopniowego pogarszania się stanu fizycznego, poczucie negatywnego wpływu zmęczenia na ogólną aktywność systematycznie malało w grupie z fizjoterapią (III A). W grupie IIIB obserwowano stopniowy wzrost negatywnego wpływu na ogólną aktywność.

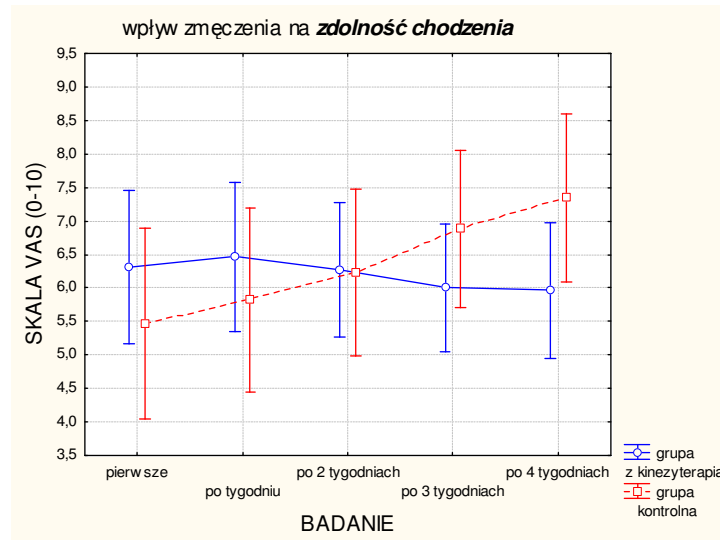
Rycina nr 24. Porównanie zmian wpływu zmęczenia na **nastrój** pomiędzy grupą IIIA i IIIB w kolejnych pomiarach.



ANOVA $F(4, 164)=14,102, p<0,001$

Porównanie grup IIIA i IIIB wskazuje na wyraźnie zmniejszający się negatywny wpływ CRF na nastrój badanych poddawanych kinezyterapii. W grupie IIIB obserwowano zwiększanie się negatywnego wpływu CRF na nastrój.

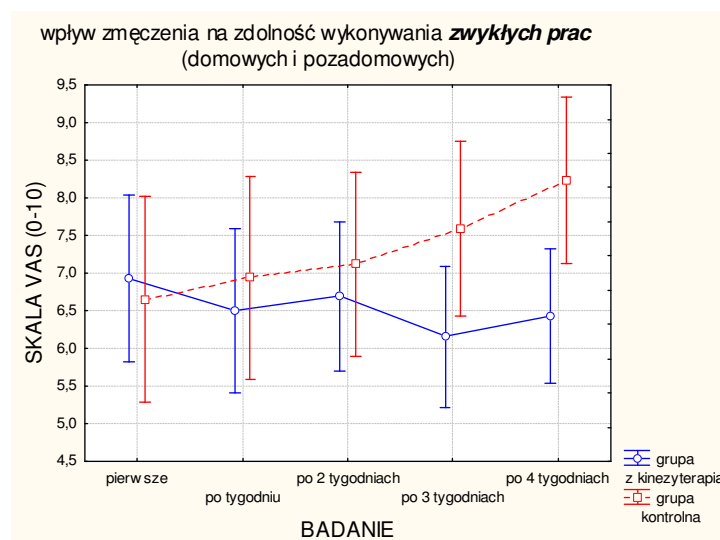
Rycina nr 25. Porównanie zmian wpływu zmęczenia na **zdolność chodzenia** pomiędzy grupą IIIA i IIIB w kolejnych pomiarach.



ANOVA: $F(4, 164)=5,9879, p<0,001$

Analiza wariancji wykazała istotną różnicę pomiędzy grupami IIIA i IIIB w poczuciu negatywnego wpływu zmęczenia na zdolność chodzenia. Wydaje się, że wynika on głównie z systematycznego wzrostu negatywnego wpływu CRF na zdolność chodzenia w grupie bez ćwiczeń (IIIB).

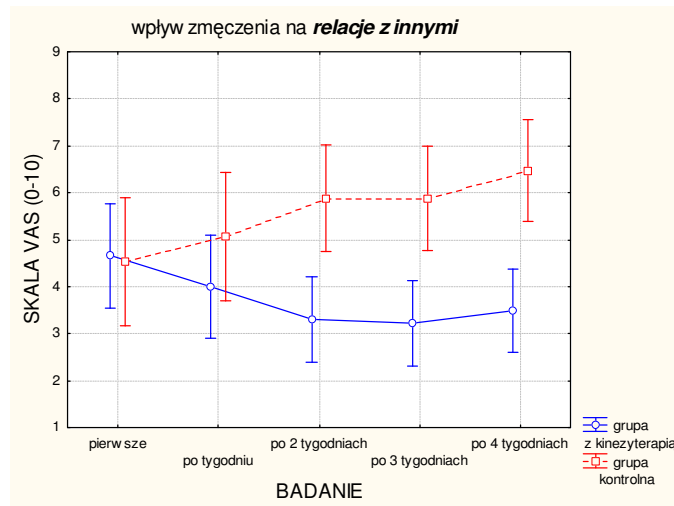
Rycina nr 26. Porównanie zmian wpływu zmęczenia na zdolność wykonywania **zwykłych prac** (domowych i pozadomowych) pomiędzy grupą IIIA i IIIB w kolejnych pomiarach.



ANOVA $F(4, 164)=3,0703, 0,05<p<0,1$

Nie odnotowano w tym przypadku statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupami IIIA i IIIB. Jednak zauważalny jest systematyczny wzrost negatywnego wpływu CRF na zdolność wykonywania zwykłych prac w grupie kontrolnej (IIIB).

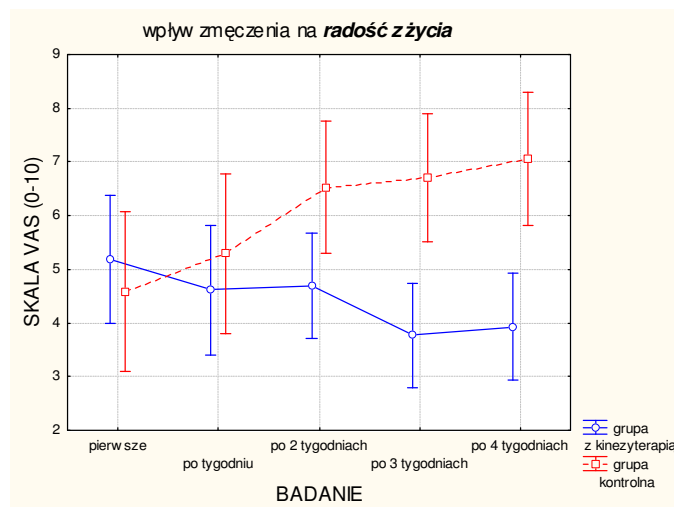
Rycina nr 27. Porównanie zmian wpływu zmęczenia na **relacje z innymi** pomiędzy grupą IIIA i IIIB w kolejnych pomiarach.



ANOVA: $F(4, 164)=8,2615, pp<0,001$

Już po 2 tygodniach obserwowano istotny spadek poczucia negatywnego wpływu zmęczenia na relacje z innymi w grupie IIIA, natomiast w grupie IIIB istotny wzrost tego negatywnego wpływu.

Rycina nr 28. Porównanie zmian wpływu zmęczenia na **radość z życia** pomiędzy grupą IIIA i IIIB w kolejnych pomiarach.



ANOVA $F(4, 164)=12,109, p<0,001$

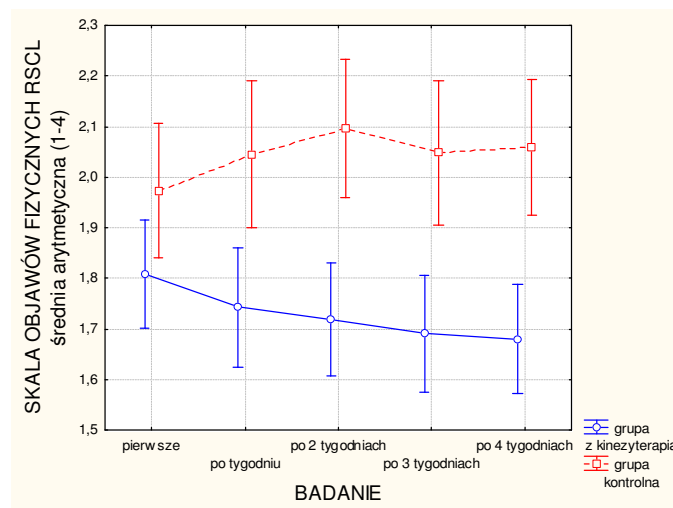
Po 3 tygodniach prowadzenia kinezyterapii w grupie IIIA obserwowano istotną redukcję negatywnego wpływu CRF na radość życia zaś w grupie kontrolnej IIIB systematyczny wzrost takiego wpływu.

Za pomocą wykorzystanej w badaniu wersji Rotterdamskiej Listy Objawów RSCL oceniano wpływ kinezyterapii na 3 obszary QL:

- nasilenie objawów fizycznych,
- nasilenie objawów psychicznych,
- ogólną jakość życia.

Do analizy statystycznej użyto również ANOVA dla powtarzalnych pomiarów. Wyniki w formie graficznej przedstawiają ryciny od nr 29 do nr 31.

Rycina nr 29. Porównanie średnich ze skali objawów fizycznych RSCL w grupie IIIA i IIIB w kolejnych pomiarach.

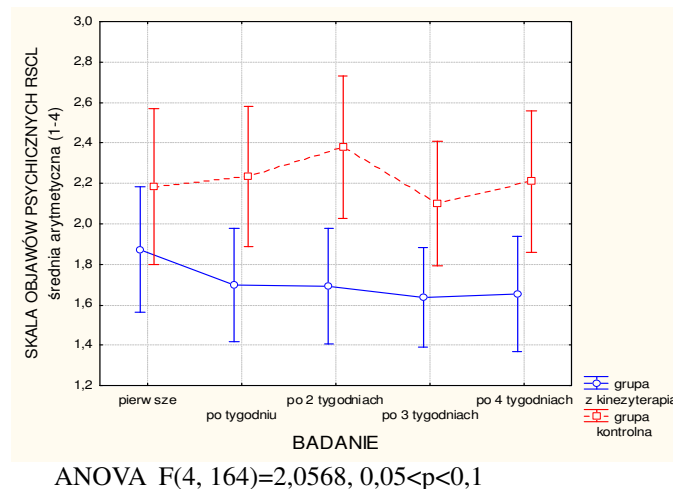


ANOVA $F(4, 164)=3,3831, p<0,05$

W przypadku analizy średniego nasilenia objawów fizycznych mierzonych RSCL w grupach IIIA i IIIB wykazano, że:

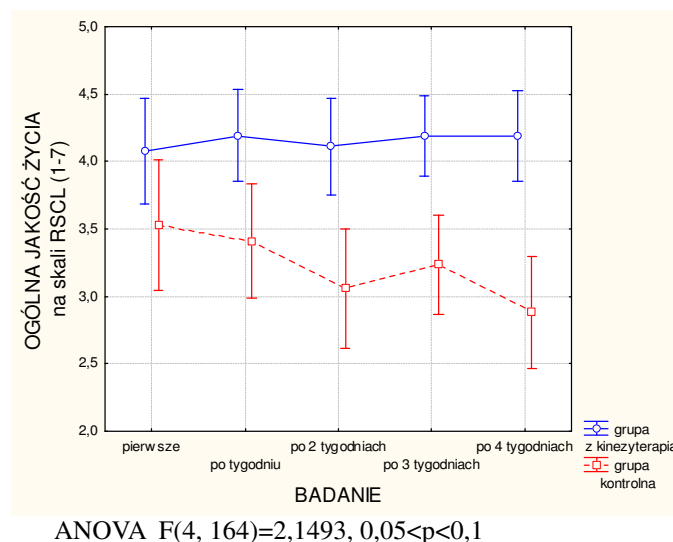
- w grupie IIIA nasilenie objawów fizycznych istotnie statystycznie zmniejszyło się po 2 tygodniach kinezyterapii
- w grupie IIIB nasilenie objawów fizycznych istotnie statystycznie wzrosło po 2 tygodniach
- istotną statystycznie różnicę w nasileniu objawów fizycznych pomiędzy grupami IIIA i IIIB obserwowano także po 2 tygodniach.

Rycina nr 30. Porównanie średnich ze skali objawów psychicznych RSCL w grupie IIIA i IIIB w kolejnych pomiarach.



W przypadku porównania średnich arytmetycznych nasilenia objawów psychicznych na skali RSCL w grupie IIIA i IIIB nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badanymi grupami. W grupie IIIA obserwowano po tygodniu istotne obniżenie nasilenia objawów psychicznych, utrzymujące się do końca obserwacji. W grupie IIIB średnie nasilenie objawów psychicznych ulegało znacznym wahaniom.

Rycina nr 31. Porównanie oceny ogólnej jakości życia w grupie IIIA i IIIB w kolejnych pomiarach.



Na podstawie porównania grup IIIA i IIIB stwierdzono, że prowadzona kinezyterapia nie poprawiała oceny ogólnej jakości życia. QL tych chorych pozostawała

na stałym poziomie w trakcie badania. W grupie kontrolnej widoczna jest tendencja w kierunku pogarszania się jakości życia wraz z upływem czasu.

W celu ewentualnego wyodrębnienia grupy chorych, którzy mogliby uzyskać szczególne korzyści z prowadzenia kinezyterapii przeanalizowano czynniki społeczno-demograficzne u osób z grupy IIIA. Pod uwagę wzięto:

- płeć,
- wiek,
- miejsce pobytu (hospicjum domowe i stacjonarne),
- poziom wykształcenia,
- stan cywilny
- utratę masy ciała w ciągu 6 miesięcy poprzedzających badanie,
- czas trwania choroby.

Analiza wariancji nie wykazała zależności pomiędzy wymienionymi powyżej czynnikami a wpływem kinezyterapii na poczucie zmęczenia.

7.8. Dyskusja

Dynamicznie rozwijająca się od kilkunastu lat medycyna i opieka paliatywna jest całościową, czynną opieką nad chorymi, których choroba nie poddaje się skutecznemu leczeniu przyczynowemu. Obejmuje zwalczanie bólu i innych objawów, w tym problemów psychicznych, socjalnych i duchowych chorego. Jej głównym celem jest osiągnięcie jak najlepszej możliwej do uzyskania jakości życia chorych i ich rodzin [101].

Wiadomo, że chorzy w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej cierpią z powodu wielu dolegliwości, nie tylko z powodu bólu. Do niedawna ból uznawano za najgorszy symptom towarzyszący chorobie nowotworowej. Wprowadzenie przez WHO standardów leczenia analgetycznego oraz właściwe ich stosowanie znacznie poprawiło jakość życia chorych. Lepsze opanowanie objawów somatycznych, wynikające z postępu farmakoterapii, doprowadziło do tego, że objawy, takie jak ból czy wymioty, ustąpiły miejsca zmęczeniu, osłabieniu, symptomom dotychczas traktowanym za „normalne” w przebiegu ciężkiej choroby. Dziś w ocenie pacjentów zmęczenie w przebiegu choroby nowotworowej jest uznawane za objaw najbardziej destabilizujący normalne życie.

Lepszy poziom usług medycznych, coraz powszechniejsza dbałość o dobrą QL pacjentów, jak również rosnące wymagania chorych stawiają nowe wyzwania przed opieką paliatywną. W kontekście przedstawionych faktów zwalczanie zmęczenia towarzyszącego chorobie nowotworowej należy traktować jako priorytet w walce o lepszą QL chorych u kresu życia.

Dotychczas w Polsce nie publikowano badań oceniających zmęczenie w przebiegu choroby nowotworowej – cancer related fatigue (CRF) - u pacjentów pozostających pod opieką hospicjów. W zagranicznym piśmiennictwie medycznym najwięcej uwagi poświęca się problemowi zmęczenia u chorych podczas aktywnego leczenia onkologicznego oraz u tzw. survivors, czyli wyleczonych z choroby nowotworowej. Jedynie Porock przedstawiła swoje wstępne badania oceniające wpływ aktywizacji ruchowej na CRF wśród pacjentów (n=9, bez grupy kontrolnej) w daleko zaawansowanej chorobie nowotworowej, którzy wymagali opieki hospicyjnej [133].

Fakt małego zainteresowania badaczy problemem zmęczenia w daleko zaawansowanej chorobie nowotworowej może wynikać z tego, że:

- lepszy stan ogólny pacjentów w trakcie leczenia onkologicznego i u „survivors” powoduje łatwiejsze podejmowanie decyzji o interwencji mającej na celu zmniejszenie poczucia zmęczenia
- prawdopodobny dłuższy czas przeżycia w wymienionych powyżej grupach pacjentów pozwala na przypuszczalne uzyskanie wymiernych skutków interwencji w postaci poprawy jakości życia. Może się to przekładać na zmniejszenie nakładów finansowych na dalsze leczenie po zakończeniu terapii onkologicznej
- łatwiej prowadzić badania u chorych w lepszym stanie ogólnym
- CRF nadal traktuje się jako objaw „normalny”, szczególnie u chorych pozostających pod opieką paliatywną z powodu zaawansowanej choroby nowotworowej.

Powodem podjęcia badań oceniających wpływ kinezyterapii na poczucie zmęczenia było m.in.:

- brak udokumentowanych w piśmiennictwie interwencji z wykorzystaniem kinezyterapii w celu zwalczania CRF w daleko zaawansowanym stadium choroby nowotworowej wśród chorych pozostających pod opieką hospicyjną,
- poprzedzająca przeprowadzone badania, własna obserwacja chorych stwierdzająca poprawę samopoczucia pacjentów, u których prowadzona była rehabilitacja ruchowa,
- powszechność problemu zmęczenia u chorych pozostających pod opieką paliatywną.

Na wstępie w celu zwrócenia uwagi na częstość i natężenie problemu zbadano 276 chorych z hospicjów domowych i stacjonarnych Trójmiasta. Zmęczenie obecne było u 98,2%. Jedynie 1,8% (n=5) zbadanych chorych wcale nie zgłosiło poczucia zmęczenia. Ok. 16,7% chorych (n=47) natężenie zmęczenia określiło na skali VAS w granicach 1-3. Natomiast 37,3% (n=103) pacjentów oceniło CRF na skali VAS pomiędzy 4-6, a 44,2% (n=122) pomiędzy 7-10. W nielicznych pracach, badających częstość występowania objawów u pacjentów hospicyjnych, zmęczenie bądź osłabienie stwierdzano u 51% - 81% chorych [82, 126, 159, 168]. Większa częstość występowania zmęczenia w badanej grupie I wynikać może np.: z gorszego stanu ogólnego chorych zbadanych w Trójmieście. Nie można wykluczyć, że w ośrodkach, z których pochodzą cytowane badania, stosowano zarówno we wcześniejszych etapach choroby, jak i bezpośrednio przed badaniem inne niż farmakoterapia zabiegi zmniejszające poczucie

zmęczenia. W Polsce walka z CRF skupia się głównie na farmakoterapii z użyciem glikokortykosteroidów i progestagenów.

Porównanie średniego natężenia zmęczenia i bólu na skali VAS (min. 0, max. 10) 5,84 vs 3,93 wskazuje na istotnie statystycznie większe średnie nasilenie zmęczenia w porównaniu z bólem. Można zatem pośrednio przyjąć, że zmęczenie jest bardziej dokuczliwym objawem niż ból. Potwierdzeniem tego są analizy bardziej szczegółowo oceniające wpływ CRF na jakość życia [41]. Częstość występowania bólu u chorych z grupy I w porównaniu z CRF jest także mniejsza, 82,6% vs 98,2%. W grupie I bólu nie zgłaszało w ogóle 17,4% badanych (n=48). Ból o silnym natężeniu występował u 23,5% badanych (n=65) w porównaniu z nasilonym zmęczeniem 44,2% (n=122). U 59% chorych ból był odczuwany w nasileniu małym i umiarkowanym. Jak wcześniej wspomniano, bardziej skuteczne metody leczenia bólu i sam fakt zainteresowania się poczuciem zmęczenia może powodować powyższy rozkład wyników badania. Porównanie częstości zgłaszania dolegliwości bólowych przez chorych w badanej grupie I z podawaną w piśmiennictwie nie jest w pełni możliwe ze względu na rozbieżność wyników analiz. Według niektórych badań zmęczenie zgłaszane jest przez 49-57% pacjentów hospicjów [126, 159], natomiast według Walsh - przez 84% [168]. Wraz z postępem choroby dolegliwości bólowe [168] jak i zmęczenie mogą nasilać się [82]. Wśród tego rodzaju pacjentów dynamika zmian stanu ogólnego jest bardzo duża. Z tego powodu częstość występowania objawów w grupie pacjentów hospicjów może być inna w zależności od momentu, w którym zostały oceniane. Pewne rozbieżności w ocenie natężenia objawów na skali VAS wynikać mogą z faktu trudności w zrozumieniu przez chorych, w jaki sposób należałoby umiejscowić na skali od 0 do 10 nasilenie danego symptomu.

W poszukiwaniu ewentualnych zależności pomiędzy czynnikami klinicznymi a poczuciem zmęczenia przeanalizowano zależność pomiędzy CRF a bólem, stopniem utraty masy ciała, czasem trwania choroby oraz rodzajem przyjmowanego opioidu z powodu bólu.

Wnioskowanie statystyczne wykazało istotną zależność pomiędzy zmęczeniem i bólem w grupie I. Ciekawym jest fakt, iż wśród pacjentów z wysokim poziomem zmęczenia niemal w równej proporcji znaleźli się chorzy zarówno z wysokim, jak i niskim nasileniem bólu. Zatem wysoki poziom zmęczenia nie jest wprost zależny od nasilenia bólu. Można przypuszczać, że na interakcję pomiędzy CRF a bólem mogą mieć wpływ inne dodatkowe czynniki. W analizie Kaasa zauważono, że u pacjentów

pozostających pod opieką paliatywną narasta poczucie zmęczenia i bólu wraz z postępowaniem choroby. Jednak natężenie CRF wzrasta w większym stopniu niż ból. Zatem zależność ta nie jest wprost proporcjonalna [82]. Fakt ten można próbować wytłumaczyć zaburzeniami metabolicznymi nasilającymi się wraz z progresją choroby, które mogą nasilać poczucie zmęczenia, natomiast teoretycznie nie powinny wpływać na wzrost generowania większej ilości impulsów bólowych. Z drugiej strony gorszy stan ogólny wpływa na obniżenie progu tolerancji bólu i większe odczuwanie dolegliwości bólowych. Jak dotąd czynniki, które mogą modyfikować interakcje pomiędzy zmęczeniem a bólem, nie są jednak poznane.

Z obserwacji wynika, że zespołowi kacheksja-anoreksja często towarzyszy zmęczenie [101]. Utrata masy ciała jest częstym objawem sygnalizującym bądź pozwalającym rozpoznać wyniszczenie nowotworowe. 10% utraty wagi w okresie pół roku jest kryterium rozpoznania kacheksji. Postanowiono przeanalizować zależność tych dwu zmiennych. W badanej grupie I utrata masy ciała występowała u 78,3% chorych (n=215), z czego większa niż 10% w ciągu ostatnich 6 miesięcy u 45,3% badanych (n=125). Przeprowadzona analiza wykazała istotną zależność pomiędzy nasileniem zmęczenia a stopniem utraty masy ciała w ciągu 0,5 roku. Największe nasilenie zmęczenia obserwowano u chorych z utratą masy ciała powyżej 10% w przeciągu 6 miesięcy poprzedzających badanie. Większa utrata masy ciała u chorego z nowotworem wynika z bardziej nasilonych zaburzeń metabolicznych. Powodowane są one głównie krążącymi w organizmie cytokinami, tj. TNF α , Il-1 i 6. Zakładając słuszność omawianych wcześniej hipotez, związanych z powstawaniem zmęczenia pod wpływem tzw. astenin, tj. aktywacji nerwu X, zaburzeń w metabolizmie mięśni, zmian w układzie serotonergicznym, wydaje się zrozumiały fakt większego poczucia zmęczenia u pacjentów z większą utratą masy ciała.

Kolejnym analizowanym czynnikiem, mogącym mieć związek z CRF, był czas trwania choroby mierzony od momentu postawienia diagnozy lekarskiej. W badanej grupie I był on znacznie zróżnicowany, od 2 tygodni do 165 miesięcy. Średnio wynosił 19,2 miesięcy SD \pm 23,6. Nie stwierdzono jednak istotnej zależności pomiędzy natężeniem zmęczenia a czasem trwania choroby. W przeanalizowanym piśmiennictwie dotyczącym CRF nie znaleziono informacji dotyczącej zależności pomiędzy tymi dwoma zmiennymi. Prawdopodobnie nie czas trwania choroby a rodzaj nowotworu i zaburzenia powodowane jego obecnością mają większe znaczenie w rozwoju

zmęczenia. Istnieją bowiem doniesienia stwierdzające mniejszą częstość występowania zmęczenia w niektórych rodzajach nowotworów a większą w innych [58, 159].

Leki działające ośrodkowo, m.in. opioidy, często wymieniane są jako potencjalnie odpowiedzialne za nasilenie poczucia zmęczenia. Prawdopodobny mechanizm ich działania polega na hamującym wpływie na układ siatkowaty, który odpowiedzialny jest za aktywność OUN. Oprócz wzmianek w podręcznikach medycyny paliatywnej o wpływie opioidów na zmęczenie nie znaleziono badań wskazujących na związek tej grupy analgetyków ze zmęczeniem. Z praktyki klinicznej wiemy, że szczególnie silne opioidy podczas pierwszych dni stosowania mogą powodować senność per se lub przy zbyt dużej dawce, nieadekwatnej do bólu. Zazwyczaj początkowo pojawiająca się senność mija po kilku dniach terapii. Wynika ona prawdopodobnie z hamującego wpływu np.: morfiny czy fentanylu na twór siatkowaty. Analiza grupy II wykazała, że u chorych, u których stosowano tramadol, średnie poczucie zmęczenia było istotnie statystycznie bardziej nasilone niż u chorych nieprzyjmujących żadnego opioidu. Pacjenci leczeni morfiną czy fentanylem zgodnie z zasadami drabiny analgetycznej powinni przyjmować wcześniej słaby opioid, np.: tramadol. Zatem czas stosowania opioidu u badanych w grupie z tramadolem prawdopodobnie był krótszy. Jeśli przyjmiemy możliwość pewnego „przystosowania się” OUN do depresyjnego działania opioidu, to u analizowanych chorych z silnym opioidem mogło dojść już do takiej tolerancji. Zatem nasilenie zmęczenia mogłoby być u nich niższe. W opozycji do otrzymanych wyników badania i prawdopodobnego wytłumaczenia tego faktu pozostaje badanie Lepperta i wsp. Analizowano w nim jakość życia pacjentów leczonych morfiną i tramadolem. Chorzy leczeni morfiną mieli bardziej nasilone poczucie zmęczenia niż leczeni tramadolem [92].

W badaniu podjęto także próbę wyodrębnienia grupy osób, u których ze względu na czynniki społeczno-demograficzne można by spodziewać się wyższego poziomu zmęczenia w przebiegu choroby nowotworowej. Analiza statystyczna grupy I nie wykazała jednak związku pomiędzy natężeniem zmęczenia a czynnikami, takimi jak płeć, wykształcenie, stan cywilny. Dostępne badania nie odnoszą się jednoznacznie do ewentualnego związku tych czynników z CRF. Badania Akechi [3] prowadzone wśród chorych z nowotworami leczonymi ambulatoryjnie udowodniły, że kobiety z wyższym wykształceniem miały wyższy poziom zmęczenia niż gospodynie domowe mieszkające z rodzinami. Ashbury stwierdziła wyższy poziom zmęczenia u kobiet [10]. Związku CRF z płcią nie potwierdzają badania Hickok, Stone i Walsh [68, 153, 168]. W analizie

piśmiennictwa przeprowadzonej przez Servaes nie opisywano zależności pomiędzy zmęczeniem a stanem cywilnym, sytuacją zawodową [145].

Inaczej jest w przypadku porównania zmęczenia z wiekiem chorych. Wśród chorych powyżej 74 roku życia w grupie I stwierdzono najwięcej osób z niskim natężeniem zmęczenia. Wynika z tego, że osoby w starszym wieku tzw. *old old* zgłaszają niższy poziom zmęczenia niż osoby młodsze. Dane z piśmiennictwa potwierdzają, że osoby starsze po 65 rż [10] czy po 70 rż [68] zgłaszają mniejsze natężenie zmęczenia. W niniejszym badaniu podział na grupy wiekowe wynika z wytycznych WHO. Fakt mniejszego poczucia zmęczenia u osób starszych można by próbować tłumaczyć mniejszymi potrzebami i oczekiwaniami względem życia. Łatwiej jest im pogodzić się z ograniczeniami, jakie niesie choroba nowotworowa. Problem zmęczenia jest prawdopodobnie dla nich mniej ograniczający. Dysproporcja między stanem rzeczywistym a oczekiwanym jest u nich mniejsza niż u osób młodszych. Dodatkowo, mniejsze odczuwanie zmęczenia prawdopodobnie może mieć związek z faktem, że pacjenci wraz z upływem lat przyczajają się do mniejszej sprawności fizycznej. Ponadto, jak wynika obserwacji niektóre nowotwory rozwijają się wolniej w starszym wieku. Prawdopodobnie niższe stężenie astenin można by wiązać z niższym poziomem zmęczenia.

Właściwe badanie miało charakter eksperymentalny, kontrolowany bez randomizacji. Z powodu znacznych trudności w znalezieniu osób, spośród chorych pozostających pod opieką hospicjów, spełniających kryteria włączenia w pierwszej kolejności zbadano grupę IIIA (z kinezyterapią). W następnej kolejności badano chorych z grupy kontrolnej. Można stwierdzić, że mimo braku randomizacji kryterium losowości zostało zachowane (różne ośrodki, w których prowadzono badanie, różni lekarze zgłaszający chorych do badania, długi okres czasu prowadzenia badań).

Jednym z głównych celów przeprowadzonej obserwacji było uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy istnieje interakcja pomiędzy czynnikiem „grupa” IIIA (z kinezyterapią) i IIIB (grupa kontrolna) a natężeniem zmęczenia w jednostce czasu u chorych z daleko zaawansowaną chorobą nowotworową pozostających pod opieką hospicyjną. Wnioskowanie statystyczne przeprowadzone za pomocą analizy wariancji z powtarzalnymi pomiarami wykazało istnienie takiej zależności.

Należy zwrócić uwagę, że u pacjentów w zaawansowanym stadium nowotworów jakość życia systematycznie pogarsza się w miarę progresji choroby. Hierarchia potrzeb i pożądaných efektów oddziaływania leczniczego u tych chorych jest

inna niż u osób rokujących wyzdrowienie. Uzyskanie poprawy jest u pacjentów hospicyjnych dużym wyzwaniem, często niemożliwym do osiągnięcia. Brak nasilania się objawów jest zatem dobrym efektem, szczególnie pożądanym w tej grupie chorych.

Wykazano na podstawie analizy odpowiedzi ze skali VAS-zmęczenie, że w grupie eksperymentalnej (IIIA) po 3 tygodniach prowadzenia ćwiczeń natężenie zmęczenia było istotnie statystycznie mniejsze w porównaniu z poziomem wyjściowym. W grupie kontrolnej (IIIB) już po 2 tygodniach obserwowano wzrost poczucia zmęczenia. Istotną różnicę pomiędzy grupami obserwowano po 3 tygodniach obserwacji. Uzyskane wyniki świadczą o tym, że zaplanowany schemat ćwiczeń skutecznie zmniejsza poczucie zmęczenia po ok. 3 tygodniach stosowania. Wykazano także, że brak aktywizacji ruchowej powoduje nasilanie się poczucia zmęczenia.

Wpływ zmęczenia na jakość funkcjonowania chorych jest złożony. Za pomocą podskal w kwestionariuszu BFI analizowano oddziaływanie kinezyterapii na poczucie negatywnego wpływu zmęczenia na: ogólną aktywność, nastrój, zdolność chodzenia, zdolność wykonywania zwykłych prac (domowych i pozadomowych), relacje z innymi oraz radość z życia. We wszystkich przypadkach (z wyłączeniem negatywnego wpływu zmęczenia na zdolność wykonywania prac domowych i pozadomowych) obserwowano istotny statystycznie pozytywny wpływ prowadzenia regularnej aktywności fizycznej w aspekcie wymienionych powyżej czynników. W przypadku negatywnego wpływu na zdolność do wykonywania prac domowych analiza wariancji wykazała nieistotną zależność pomiędzy grupami z wynikiem granicznym $0.05 < p < 0.1$. Przyczyną tego faktu może być ciężki stan chorych, gdzie żadna interwencja nie jest w stanie przywrócić zdolności wykonywania prostych prac domowych, a tym bardziej pozadomowych. Z obserwacji jednak wiadomo, że zdarzają się przypadki dobrego funkcjonowania fizycznego do końca życia chorego. Patrząc z tej perspektywy można sądzić, że być może opracowany schemat ćwiczeń jest np. zbyt mało intensywny do uzyskania poprawy w funkcjonowaniu fizycznym, które pozwoliłoby na wykonywanie większej ilości prac domowych i pozadomowych. Możliwe także, że aktywizację ruchową należy zaczynać dużo wcześniej, by uzyskać wymierne skutki w funkcjonowaniu fizycznym. Od 2006 roku w wytycznych NCCN dotyczących postępowania w CRF zaleca się wprowadzanie rehabilitacji ruchowej już od momentu rozpoznania choroby nowotworowej [113]. Udowodniono, że regularna aktywność fizyczna zmniejsza poczucie zmęczenia u chorych w trakcie leczenia onkologicznego i u tzw. survivors. Dotychczas opublikowano jedno badanie Porock [133] analizujące wpływ aktywizacji

ruchowej u pacjentów pod opieką hospicyjną. Na tej podstawie nie można na razie wprowadzić zalecenia fizjoterapii u chorych u kresu życia. Badanie Porock miało charakter wstępny, obejmowało jedynie 9 chorych, bez grupy kontrolnej, a prowadzona aktywność nie była praktycznie nadzorowana. Mimo to nie obserwowano nasilania się poczucia zmęczenia, a nawet zauważono tendencję w kierunku zmniejszania się natężenia zmęczenia.

Na jakość życia (QL) wpływa wiele czynników, m.in. objawy fizyczne i psychiczne. Wpływ kinezyterapii na te 3 zmienne przeanalizowano na podstawie wyliczenia średnich arytmetycznych z uzyskanych odpowiedzi w kwestionariuszu RSCL. W przypadku objawów fizycznych stwierdzono statystycznie znamienne obniżenie się ich natężenia w grupie z kinezyterapią. Nie obserwowano istotnej poprawy w zakresie objawów psychicznych, chociaż zależność statystyczna była graniczna. Brak poprawy w zakresie symptomów psychicznych można wiązać z różnymi reakcjami emocjonalnymi na fakt progresji choroby nowotworowej - na które ćwiczenia fizyczne nie wpływają. Skutkiem tego najprawdopodobniej jest brak poprawy ogólnej jakości życia, mimo mniejszego natężenia w zakresie objawów fizycznych w grupie IIIA. Obserwowano jednak tendencję w kierunku poprawy QL w grupie z aktywizacją ruchową, podczas gdy w grupie kontrolnej IIIB ocena ogólnej QL stopniowo pogarszała się. Podobne wyniki przedstawiała Porock.

Komentując zebrany materiał badawczy możemy przyjąć, że częstość występowania zmęczenia u pacjentów z daleko-zaawansowaną chorobą nowotworową pozostających pod opieką hospicyjną w Trójmieście jest bardzo wysoka i wynosi 98,2%. Pośrednio można przyjąć, że CRF jest bardziej dokuczliwym objawem w porównaniu z bólem, ponieważ średnie natężenie zmęczenia jest statystycznie znamienne wyższe niż natężenie bólu. Dowiedziono, że istniejąca zależność pomiędzy bólem a zmęczeniem nie jest wprost proporcjonalna do natężenia obu objawów. Innym czynnikiem klinicznym pozostającym w związku ze zmęczeniem jest utrata masy ciała w ciągu ostatnich 6 miesięcy. U chorych leczonych opioidami największe nasilenie zmęczenia obserwowano podczas stosowania tramadolu. Wiek chorych odwrotnie proporcjonalnie korelował z nasileniem zmęczenia. Ponadto wykazano, że prowadzenie kinezyterapii u chorych w zaawansowanym stadium nowotworu zapobiega narastaniu zmęczenia, nasilaniu się objawów fizycznych i pogarszaniu ogólnej jakości życia. Regularna aktywność fizyczna przynosi pozytywne skutki w zakresie nasilenia zmęczenia, objawów fizycznych po okresie ok. 3 tygodni jej prowadzenia.

Wyniki przeprowadzonych badań wskazują na zasadność dalszego prowadzenia większych, randomizowanych badań oceniających wpływ aktywizacji ruchowej chorych z chorobą nowotworową u kresu życia.

7.9. Wnioski

1. Częstość występowania zmęczenia u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową, pozostających pod opieką hospicyjną, jest bardzo wysoka i wynosi ok. 98,2 %.
2. Istnieje związek pomiędzy zmęczeniem u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową leczonych w hospicjach a nasileniem bólu, utratą wagi powyżej 10% w ciągu 6 miesięcy, wiekiem chorych oraz stosowaniem tramadolu w leczeniu bólu nowotworowego.
3. Stosowanie kinezyterapii zmniejsza nasilenie zmęczenia u chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową pozostających pod opieką hospicyjną.
4. Stosowanie regularnej aktywizacji ruchowej wpływa pozytywnie na ocenę jakości życia (QL) w obszarze fizycznym.

8. Streszczenie

Zmęczenie w przebiegu choroby nowotworowej (CRF – cancer related fatigue) jest częstym objawem obserwowanym u pacjentów pozostających pod opieką hospicyjną. W związku z prognozami szacującymi wzrost zachorowalności na nowotwory problem ten dotyczyć będzie coraz większej ilości osób. Większość badań dotyczących CRF przeprowadzono w USA i krajach Europy Zachodniej wśród pacjentów w trakcie leczenia onkologicznego lub wyleczonych z nowotworu, tzw. „survivors”. W obu tych grupach najwięcej uwagi poświęcano możliwości redukcji zmęczenia za pomocą regularnej aktywności fizycznej. Dotychczas praktycznie pominięto ocenę wpływu kinezyterapii na poczucie zmęczenia i jakość życia pacjentów pozostających pod opieką paliatywną w końcowym stadium zaawansowania nowotworów. Jak dotąd w Polsce nie publikowano badań nakierowanych na zmęczenie w chorobie nowotworowej, w szczególności u chorych pozostających pod opieką hospicyjną.

Głównym celem pracy była ocena wpływu kinezyterapii na nasilenie zmęczenia u chorych z daleko zaawansowaną chorobą nowotworową, pozostających pod opieką hospicyjną. Ponadto w celu zwrócenia uwagi na skalę CRF podjęto próbę określenia częstości występowania zmęczenia wśród w/w chorych w Trójmieście. Przeanalizowano również wpływ czynników społeczno-demograficznych oraz niektórych czynników klinicznych na CRF.

Właściwe badanie oceniające wpływ kinezyterapii na nasilenie zmęczenia miało charakter eksperymentalny, kontrolowany bez randomizacji. Do badania włączono jedynie chorych ze średnim i dużym nasileniem zmęczenia wg NCCN. Z powodu znacznych trudności w znalezieniu osób spełniających kryteria włączenia spośród chorych pozostających pod opieką hospicjów w pierwszej kolejności zbadano grupę z kinezyterapią. W następnej kolejności badano chorych z grupy kontrolnej. Można stwierdzić, że mimo braku randomizacji kryterium losowości zostało zachowane. Po uzyskaniu informacji od lekarzy prowadzących chorych zbadano 80 osób. Spośród nich 40 osób wstępnie zakwalifikowano do udziału w badaniu. Pozostałe osoby zdyskwalifikowano z powodu: pogorszenia się stanu w okresie od badania do rozpoczęcia ćwiczeń (n = 12), świeżej zakrzepicy w naczyniach żylnych głębokich kończyn dolnych (n = 2), nasilonych objawów depresji (n = 4), braku zgody na udział w ćwiczeniach aktywizujących (n = 5), zmęczenia na skali VAS poniżej 4 (n = 6), braku

zrozumienia i umiejętności wypełniania załączonych ankiet (n = 11). 40-stu (100%) wstępnie zakwalifikowanym osobom wykonano badania laboratoryjne w celu zidentyfikowania czynników mogących być przyczyną zmęczenia. U 2 osób (5%) zdiagnozowano niedoczynność tarczycy. Spośród chorych włączonych do badania 8 osób (20%) zmarło przed upływem 3 tygodni od momentu rozpoczęcia fizjoterapii. Do właściwej analizy statystycznej włączono 30 osób (75%). Spośród nich 26 osób (86,7%) obserwowano pełne 4 tygodnie. Pozostałe 4 osoby (13,3%) zmarły w trakcie 4 tygodnia badania. Grupa kontrolna składała się z 19 chorych. Co tydzień za pomocą RSCL, BFI, VAS - zmęczenie oceniano zmiany w nasileniu zmęczenia oraz ocenę jakości życia chorych. Okres obserwacji chorych wynosił min. 3 tygodnie, max. 4 tygodnie.

Ankieta skryningowa posłużyła do zbadania 276 chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową pozostających pod opieką hospicjów domowych (n=164) i stacjonarnych (n=112) w Trójmieście. W badanej grupie było 150 kobiet (54,4%) i 126 mężczyzn (45,6%). Średnia wieku wynosiła 68,6 lat $SD \pm 12,0$.

Reasumując wyniki badań możemy przyjąć, że stosowanie kinezyterapii zmniejsza nasilenie zmęczenia u chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową, pozostających pod opieką hospicyjną, ponadto wpływa pozytywnie na ocenę jakości życia (QL) w obszarze fizycznym. W/wym. korzyści obserwowano po ok. 3 tygodniach jej prowadzenia.

Częstość występowania zmęczenia u pacjentów z daleko zaawansowaną chorobą nowotworową pozostających pod opieką hospicyjną w Trójmieście jest bardzo wysoka i wynosi 98,2 %. Pośrednio można przyjąć, że CRF jest bardziej dokuczliwym objawem w porównaniu z bólem, ponieważ średnie natężenie zmęczenia jest statystycznie znamienne wyższe niż natężenie bólu. Dowiedziono, że istniejąca zależność pomiędzy bólem a zmęczeniem nie jest wprost proporcjonalna do natężenia obu objawów. Innym czynnikiem klinicznym pozostającym w związku ze zmęczeniem jest utrata masy ciała w ciągu ostatnich 6 miesięcy. U chorych leczonych opioidami największe nasilenie zmęczenia obserwowano podczas stosowania tramadolu. Wiek chorych odwrotnie proporcjonalnie korelował z nasileniem zmęczenia.

Wyniki przeprowadzonych badań wskazują na zasadność dalszego prowadzenia większych, randomizowanych badań oceniających wpływ aktywizacji ruchowej chorych z chorobą nowotworową u kresu życia. Rezultaty badań mogą posłużyć również jako argument dla NFZ w celu kontraktowania większej ilości wizyt

rehabilitanta przypadających na chorego pozostającego pod opieką hospicjów domowych

9. Piśmiennictwo

1. Aaronson N. K., Ahmedzai S., Bergman B., Bullinger M., Cull A., Duez N. J. i wsp. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993; 85(5): 365-76
2. Adamsen L., Quist M., Midtgaard J., Andersen C., Moller T., Knutsen L. i wsp. The effect of a multidimensional exercise intervention on physical capacity, well-being and quality of life in cancer patients undergoing chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2005; 14(2): 116-27
3. Akechi T., Kugaya A., Okamura H., Yamawaki S., Uchitomi Y. Fatigue and its associated factors in ambulatory cancer patients: a preliminary study. *J Pain Symptom Manage.* 1999; 17(1): 42-8
4. Akerstedt T., Knutsson A., Westerholm P., Theorell T., Alfredsson L., Kecklund G. Mental fatigue, work and sleep. *J Psychosom Res.* 2004; 57(5): 427-33
5. Aleksandrowicz J. Zaburzenia nerwicowe. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 1998.
6. Allen D. G., Lannergren J., Westerblad H. Muscle cell function during prolonged activity: cellular mechanisms of fatigue. *Exp Physiol.* 1995; 80(4): 497-527
7. Andrews P. Morrow G., Hickok J., Roscoe J., Stone P. Mechanisms and models of fatigue associated with cancer and its treatment: evidence from preclinical and clinical studies. [w] Krishnasamy M., Armes J., Higginson I (red.). *Fatigue in cancer.* Oxford University Press, Oxford, 2004, s. 51-87
8. Andrykowski M. A., Curran S. L., Lightner R. Off-treatment fatigue in breast cancer survivors: a controlled comparison. *J Behav Med.* 1998; 21(1): 1-18
9. Anisman H., Ravindran A. V., Griffiths J., Merali Z. Endocrine and cytokine correlates of major depression and dysthymia with typical or atypical features. *Mol Psychiatry.* 1999; 4(2): 182-8
10. Ashbury F. D., Findlay H., Reynolds B., McKerracher K. A Canadian survey of cancer patients' experiences: are their needs being met? *J Pain Symptom Manage.* 1998; 16(5): 298-306

11. Barber M. D., Ross J. A., Voss A. C., Tisdale M. J., Fearon K. C. The effect of an oral nutritional supplement enriched with fish oil on weight-loss in patients with pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 1999; 81(1): 80-6
12. Bates D. W., Schmitt W., Buchwald D., Ware N. C., Lee J., Thoyer E. i wsp. Prevalence of fatigue and chronic fatigue syndrome in a primary care practice. *Arch Intern Med*. 1993; 153(24): 2759-65
13. Blesch K. S., Paice J. A., Wickham R., Harte N., Schnoor D. K., Purl S. i wsp. Correlates of fatigue in people with breast or lung cancer. *Oncol Nurs Forum*. 1991; 18(1): 81-7
14. Blomstrand E., Hassmen P., Ek S., Ekblom B., Newsholme E. A. Influence of ingesting a solution of branched-chain amino acids on perceived exertion during exercise. *Acta Physiol Scand*. 1997; 159(1): 41-9
15. Boksem M. A., Meijman T. F., Lorist M. M. Mental fatigue, motivation and action monitoring. *Biol Psychol*. 2006; 72(2): 123-32
16. Bower J. E., Ganz P. A., Dickerson S. S., Petersen L., Aziz N., Fahey J. L. Diurnal cortisol rhythm and fatigue in breast cancer survivors. *Psychoneuroendocrinology*. 2005; 30(1): 92-100
17. Breitbart W., Rosenfeld B., Kaim M., Funesti-Esch J. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of psychostimulants for the treatment of fatigue in ambulatory patients with human immunodeficiency virus disease. *Arch Intern Med*. 2001; 161(3): 411-20
18. Broeckel J. A., Jacobsen P. B., Horton J., Balducci L., Lyman G. H. Characteristics and correlates of fatigue after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 1998; 16(5): 1689-96
19. Bruera E., Brenneis C., Michaud M., Jackson P. I., MacDonald R. N. Muscle electrophysiology in patients with advanced breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1988; 80(4): 282-5
20. Bruera E., Brenneis C., Michaud M., Rafter J., Magnan A., Tennant A. i wsp. Association between asthenia and nutritional status, lean body mass, anemia, psychological status, and tumor mass in patients with advanced breast cancer. *J Pain Symptom Manage*. 1989; 4(2): 59-63
21. Bruera E., Ernst S., Hagen N., Spachynski K., Belzile M., Hanson J. i wsp. Effectiveness of megestrol acetate in patients with advanced cancer: a

- randomized, double-blind, crossover study. *Cancer Prev Control*. 1998; 2(2): 74-8
22. Bruera E., Macmillan K., Kuehn N., Hanson J., MacDonald R. N. A controlled trial of megestrol acetate on appetite, caloric intake, nutritional status, and other symptoms in patients with advanced cancer. *Cancer*. 1990; 66(6): 1279-82
 23. Bruera E., Roca E., Cedaro L., Carraro S., Chacon R. Action of oral methylprednisolone in terminal cancer patients: a prospective randomized double-blind study. *Cancer Treat Rep*. 1985; 69(7-8): 751-4
 24. Bruera E., Strasser F., Palmer J. L., Willey J., Calder K., Amyotte G. i wsp. Effect of fish oil on appetite and other symptoms in patients with advanced cancer and anorexia/cachexia: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol*. 2003; 21(1): 129-34
 25. Buchwald D., Umali P., Umali J., Kith P., Pearlman T., Komaroff A. L. Chronic fatigue and the chronic fatigue syndrome: prevalence in a Pacific Northwest health care system. *Ann Intern Med*. 1995; 123(2): 81-8
 26. Bultmann U., Kant I. J., Kasl S. V., Schroer K. A., Swaen G. M., van den Brandt P. A. Lifestyle factors as risk factors for fatigue and psychological distress in the working population: prospective results from the Maastricht Cohort Study. *J Occup Environ Med*. 2002; 44(2): 116-24
 27. Bultmann U., Kant I. J., Van den Brandt P. A., Kasl S. V. Psychosocial work characteristics as risk factors for the onset of fatigue and psychological distress: prospective results from the Maastricht Cohort Study. *Psychol Med*. 2002; 32(2): 333-45
 28. Burks T. F. New agents for the treatment of cancer-related fatigue. *Cancer*. 2001; 92(6 Suppl): 1714-8
 29. Cathebras P. J., Robbins J. M., Kirmayer L. J., Hayton B. C. Fatigue in primary care: prevalence, psychiatric comorbidity, illness behavior, and outcome. *J Gen Intern Med*. 1992; 7(3): 276-86
 30. 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; 19(14): 3385-91
 31. Chabowski M. Zmęczenie jako kategoria definicyjna w badaniach psychologicznych. [w] Mazur Ł., Koc R. (red.). Zmęczenie-psycho społeczny

- punkt widzenia. Wydawnictwo Studenckiego Koła Naukowego Psychologii Społecznej, Bydgoszcz, 2005, s.
32. Chaudhuri A., Behan P. O. Fatigue in neurological disorders. *Lancet*. 2004; 363(9413): 978-88
 33. Chen M. K. The epidemiology of self-perceived fatigue among adults. *Prev Med*. 1986; 15(1): 74-81
 34. Christensen T., Hougaard F., Kehlet H. Influence of pre- and intra- operative factors on the occurrence of postoperative fatigue. *Br J Surg*. 1985; 72(1): 63-5
 35. Chwastiak L. A., Gibbons L. E., Ehde D. M., Sullivan M., Bowen J. D., Bombardier C. H. i wsp. Fatigue and psychiatric illness in a large community sample of persons with multiple sclerosis. *J Psychosom Res*. 2005; 59(5): 291-8
 36. Cielichowski J. Krutki P. Czynność układu nerwowego w procesie treningu. [w] Górski, J. (red.). *Fizjologiczne podstawy wysiłku fizycznego*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2001, s. 93-101
 37. Cleare A. J., Blair D., Chambers S., Wessely S. Urinary free cortisol in chronic fatigue syndrome. *Am J Psychiatry*. 2001; 158(4): 641-3
 38. Collado-Hidalgo A., Bower J. E., Ganz P. A., Cole S. W., Irwin M. R. Inflammatory biomarkers for persistent fatigue in breast cancer survivors. *Clin Cancer Res*. 2006; 12(9): 2759-66
 39. Courneya K. S., Friedenreich C. M., Quinney H. A., Fields A. L., Jones L. W., Fairey A. S. A randomized trial of exercise and quality of life in colorectal cancer survivors. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2003; 12(4): 347-57
 40. Cullum J. L., Wojciechowski A. E., Pelletier G., Simpson J. S. Bupropion sustained release treatment reduces fatigue in cancer patients. *Can J Psychiatry*. 2004; 49(2): 139-44
 41. Curt G. A., Breitbart W., Cella D., Groopman J. E., Horning S. J., Itri L. M. i wsp. Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition. *Oncologist*. 2000; 5(5): 353-60
 42. David A., Pelosi A., McDonald E., Stephens D., Ledger D., Rathbone R. i wsp. Tired, weak, or in need of rest: fatigue among general practice attenders. *BMJ*. 1990; 301(6762): 1199-202
 43. Davis J. M. Carbohydrates, branched-chain amino acids, and endurance: the central fatigue hypothesis. *Int J Sport Nutr*. 1995; 5 Suppl(S29-38)

44. Della Cuna G. R., Pellegrini A., Piazzini M. Effect of methylprednisolone sodium succinate on quality of life in preterminal cancer patients: a placebo-controlled, multicenter study. The Methylprednisolone Preterminal Cancer Study Group. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1989; 25(12): 1817-21
45. Demetri G. D., Kris M., Wade J., Degos L., Cella D. Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: results from a prospective community oncology study. Procrit Study Group. *J Clin Oncol.* 1998; 16(10): 3412-25
46. Dimeo F., Rumberger B. G., Keul J. Aerobic exercise as therapy for cancer fatigue. *Med Sci Sports Exerc.* 1998; 30(4): 475-8
47. Donovan K. A., Jacobsen P. B., Andrykowski M. A., Winters E. M., Balducci L., Malik U. i wsp. Course of fatigue in women receiving chemotherapy and/or radiotherapy for early stage breast cancer. *J Pain Symptom Manage.* 2004; 28(4): 373-80
48. Dunn A., Carter J., Carter H. Anemia at the end of life: prevalence, significance, and causes in patients receiving palliative care. *J Pain Symptom Manage.* 2003; 26(6): 1132-9
49. Enoka R. M., Stuart D. G. Neurobiology of muscle fatigue. *J Appl Physiol.* 1992; 72(5): 1631-48
50. Fawzy N. W. A psychoeducational nursing intervention to enhance coping and affective state in newly diagnosed malignant melanoma patients. *Cancer Nurs.* 1995; 18(6): 427-38
51. Fisk J. D., Pontefract A., Ritvo P. G., Archibald C. J., Murray T. J. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci.* 1994; 21(1): 9-14
52. Ford H., Trigwell P., Johnson M. The nature of fatigue in multiple sclerosis. *J Psychosom Res.* 1998; 45(1 Spec No): 33-8
53. Forsyth L. M., Preuss H. G., MacDowell A. L., Chiazzie L., Jr., Birkmayer G. D., Bellanti J. A. Therapeutic effects of oral NADH on the symptoms of patients with chronic fatigue syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999; 82(2): 185-91
54. Gaston-Johansson F., Fall-Dickson J. M., Bakos A. B., Kennedy M. J. Fatigue, pain, and depression in pre-autotransplant breast cancer patients. *Cancer Pract.* 1999; 7(5): 240-7

55. Gaston-Johansson F., Fall-Dickson J. M., Nanda J., Ohly K. V., Stillman S., Krumm S. i wsp. The effectiveness of the comprehensive coping strategy program on clinical outcomes in breast cancer autologous bone marrow transplantation. *Cancer Nurs.* 2000; 23(4): 277-85
56. Glaspy J., Bukowski R., Steinberg D., Taylor C., Tchekmedyian S., Vadhan-Raj S. Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. Procrit Study Group. *J Clin Oncol.* 1997; 15(3): 1218-34
57. Glaus A. Assessment of fatigue in cancer and non-cancer patients and in healthy individuals. *Support Care Cancer.* 1993; 1(6): 305-15
58. Glaus A. Fatigue in patients with cancer. Analysis and assessment. *Recent Results Cancer Res.* 1998; 145(I-XI), 1-172
59. Glaus A., Crow R., Hammond S. A qualitative study to explore the concept of fatigue/tiredness in cancer patients and in healthy individuals. *Support Care Cancer.* 1996; 4(2): 82-96
60. Goldblatt J., James O. F., Jones D. E. Grip strength and subjective fatigue in patients with primary biliary cirrhosis. *JAMA.* 2001; 285(17): 2196-7
61. Gorzelińska A Łuczak J. Zespół wyniszczenia nowotworowego (kacheksja). Brak łaknienia (anoreksja). *Nowa Medycyna - Wydanie Specjalne.* 2001; wydanie specjalne): 3-8
62. Graziano F., Bisonni R., Catalano V., Silva R., Rovidati S., Mencarini E. i wsp. Potential role of levocarnitine supplementation for the treatment of chemotherapy-induced fatigue in non-anaemic cancer patients. *Br J Cancer.* 2002; 86(12): 1854-7
63. Haes de J. C., van Knippenberg F. C., Neijt J. P. Measuring psychological and physical distress in cancer patients: structure and application of the Rotterdam Symptom Checklist. *Br J Cancer.* 1990; 62(6): 1034-8
64. Hall A., A'Hern R., Fallowfield L. Are we using appropriate self-report questionnaires for detecting anxiety and depression in women with early breast cancer? *Eur J Cancer.* 1999; 35(1): 79-85
65. Hann D. M., Garovoy N., Finkelstein B., Jacobsen P. B., Azzarello L. M., Fields K. K. Fatigue and quality of life in breast cancer patients undergoing autologous stem cell transplantation: a longitudinal comparative study. *J Pain Symptom Manage.* 1999; 17(5): 311-9

66. Hansen M. K., Taishi P., Chen Z., Krueger J. M. Vagotomy blocks the induction of interleukin-1beta (IL-1beta) mRNA in the brain of rats in response to systemic IL-1beta. *J Neurosci.* 1998; 18(6): 2247-53
67. Hardy G. E., Shapiro D. A., Borrill C. S. Fatigue in the workforce of National Health Service Trusts: levels of symptomatology and links with minor psychiatric disorder, demographic, occupational and work role factors. *J Psychosom Res.* 1997; 43(1): 83-92
68. Hickok J. T., Morrow G. R., McDonald S., Bellg A. J. Frequency and correlates of fatigue in lung cancer patients receiving radiation therapy: implications for management. *J Pain Symptom Manage.* 1996; 11(6): 370-7
69. Holroyde C. P., Axelrod R. S., Skutches C. L., Haff A. C., Paul P., Reichard G. A. Lactate metabolism in patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer Res.* 1979; 39(12): 4900-4
70. Hong J. H., Chiang C. S., Campbell I. L., Sun J. R., Withers H. R., McBride W. H. Induction of acute phase gene expression by brain irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995; 33(3): 619-26
71. Hotopf M. Definitions, epidemiology and models of fatigue in the general population and in cancer. [w] Armes J., Krishnasamy M., Higginson I (red.). *Fatigue in cancer.* Oxford University Press, 2004, s. 3-27
72. Hwang S. S., Chang V. T., Rue M., Kasimis B. Multidimensional independent predictors of cancer-related fatigue. *J Pain Symptom Manage.* 2003; 26(1): 604-14
73. Iop A., Manfredi A. M., Bonura S. Fatigue in cancer patients receiving chemotherapy: an analysis of published studies. *Ann Oncol.* 2004; 15(5): 712-20
74. Jacobsen P. B., Hann D. M., Azzarello L. M., Horton J., Balducci L., Lyman G. H. Fatigue in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: characteristics, course, and correlates. *J Pain Symptom Manage.* 1999; 18(4): 233-42
75. Jacobsen P. B., Meade C. D., Stein K. D., Chirikos T. N., Small B. J., Ruckdeschel J. C. Efficacy and costs of two forms of stress management training for cancer patients undergoing chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2002; 20(12): 2851-62

76. Jacobsen P. Weitzner M. Fatigue and depression in cancer: conceptual and clinical issues. [w] Krishnasamy M., Armes J., Higginson I (red.). Fatigue in cancer. Oxford University Press, 2004, s. 223-241
77. Jereczek-Fossa B. A., Marsiglia H. R., Orecchia R. Radiotherapy-related fatigue. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2002; 41(3): 317-25
78. Jones E. A. Altered central serotonergic neurotransmission: a potential mechanism for profound fatigue complicating chronic hepatitis C. *Med Hypotheses.* 2001; 57(2): 133-4
79. Jones E. A. Fatigue complicating chronic liver disease. *Metab Brain Dis.* 2004; 19(3-4): 421-9
80. Jones J. F., Nisenbaum R., Solomon L., Reyes M., Reeves W. C. Chronic fatigue syndrome and other fatiguing illnesses in adolescents: a population-based study. *J Adolesc Health.* 2004; 35(1): 34-40
81. Jones L. W., Courneya K. S. Exercise discussions during cancer treatment consultations. *Cancer Pract.* 2002; 10(2): 66-74
82. Kaasa S., Loge J. H., Knobel H., Jordhoy M. S., Brenne E. Fatigue. Measures and relation to pain. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1999; 43(9): 939-47
83. Kawa S., Ueno T., Iijima A., Midorikawa T., Fujimori Y., Tokoo M. i wsp. Growth hormone-releasing hormone (GRH)-producing pancreatic tumor with no evidence of multiple endocrine neoplasia type 1. *Dig Dis Sci.* 1997; 42(7): 1480-5
84. Kim S. D., Kim H. S. Effects of a relaxation breathing exercise on fatigue in haemopoietic stem cell transplantation patients. *J Clin Nurs.* 2005; 14(1): 51-5
85. Klepstad P., Borchgrevink P. C., Kaasa S. Effects on cancer patients' health-related quality of life after the start of morphine therapy. *J Pain Symptom Manage.* 2000; 20(1): 19-26
86. Knobel H., Havard Loge J., Brit Lund M., Forfang K., Nome O., Kaasa S. Late medical complications and fatigue in Hodgkin's disease survivors. *J Clin Oncol.* 2001; 19(13): 3226-33
87. Kozłowski St. Nazar K. Zmęczenie. [w] Nazar K., Kozłowski St. (red.). Wprowadzenie do fizjologii klinicznej. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 1999, s. 311-318

88. Kroenke K., Wood D. R., Mangelsdorff A. D., Meier N. J., Powell J. B. Chronic fatigue in primary care. Prevalence, patient characteristics, and outcome. *JAMA*. 1988; 260(7): 929-34
89. Krupp L. B., Alvarez L. A., LaRocca N. G., Scheinberg L. C. Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1988; 45(4): 435-7
90. Lawrie S. M., Manders D. N., Geddes J. R., Pelosi A. J. A population-based incidence study of chronic fatigue. *Psychol Med*. 1997; 27(2): 343-53
91. Leopold K. A., Ahles T. A., Walch S., Amdur R. J., Mott L. A., Wiegand-Packard L. i wsp. Prevalence of mood disorders and utility of the PRIME-MD in patients undergoing radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998; 42(5): 1105-12
92. Leppert W. Ocena jakości życia u chorych z bólem nowotworowym leczonym tramadolemi morfiną. *Psychoonkologia*. 2002; 6(1): 1-8
93. Lewiński A. Niedoczynność tarczycy. [w] A., Szczeklik (red.). *Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna, Kraków, 2006, s. 1063-1068*
94. Lewis G., Wessely S. The epidemiology of fatigue: more questions than answers. *J Epidemiol Community Health*. 1992; 46(2): 92-7
95. Libera L. D., Vescovo G. Muscle wastage in chronic heart failure, between apoptosis, catabolism and altered anabolism: a chimaeric view of inflammation? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2004; 7(4): 435-41
96. Littlewood T. J., Bajetta E., Nortier J. W., Vercaemmen E., Rapoport B. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*. 2001; 19(11): 2865-74
97. Loge J. H., Abrahamsen A. F., Ekeberg O., Kaasa S. Hodgkin's disease survivors more fatigued than the general population. *J Clin Oncol*. 1999; 17(1): 253-61
98. Loge J. H., Ekeberg O., Kaasa S. Fatigue in the general Norwegian population: normative data and associations. *J Psychosom Res*. 1998; 45(1 Spec No): 53-65
99. Love R. R., Leventhal H., Easterling D. V., Nerenz D. R. Side effects and emotional distress during cancer chemotherapy. *Cancer*. 1989; 63(3): 604-12
100. Lundstrom S., Furst C. J. Symptoms in advanced cancer: relationship to endogenous cortisol levels. *Palliat Med*. 2003; 17(6): 503-8

101. Łuczak J. Utrata łaknienia, wyniszczenie nowotworowe i zmęczenie. [w] Szczeklik, A. (red.). Choroby wewnętrzne t. II. Medycyna Praktyczna, Kraków, 2006, s. 2291-2292
102. Maes M., Meltzer H. Y., Bosmans E., Bergmans R., Vandoolaeghe E., Ranjan R. i wsp. Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-6, soluble interleukin-2 and transferrin receptor in major depression. *J Affect Disord.* 1995; 34(4): 301-9
103. Magnan M. A., Mood D. W. The effects of health state, hemoglobin, global symptom distress, mood disturbance, and treatment site on fatigue onset, duration, and distress in patients receiving radiation therapy. *Oncol Nurs Forum.* 2003; 30(2): E33-9
104. Majkowicz M. Praktyczna ocena efektywności opieki paliatywnej - wybrane techniki badawcze. [w] Majkowicz M., Walden-Gałuszko de K. (red.). Ocena jakości opieki paliatywnej w teorii i praktyce. Akademia Medyczna w Gdańsku, Gdańsk, 2000, s. 21-23
105. Malik U. R., Makower D. F., Wadler S. Interferon-mediated fatigue. *Cancer.* 2001; 92(6 Suppl): 1664-8
106. McCann K., Boore J. R. Fatigue in persons with renal failure who require maintenance haemodialysis. *J Adv Nurs.* 2000; 32(5): 1132-42
107. McEwen B. S. Protective and damaging effects of stress mediators: the good and bad sides of the response to stress. *Metabolism.* 2002; 51(6 Suppl 1): 2-4
108. Mendoza T. R., Wang X. S., Cleeland C. S., Morrissey M., Johnson B. A., Wendt J. K. i wsp. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer.* 1999; 85(5): 1186-96
109. Mercado G., Adelstein D. J., Saxton J. P., Secic M., Larto M. A., Lavertu P. Hypothyroidism: a frequent event after radiotherapy and after radiotherapy with chemotherapy for patients with head and neck carcinoma. *Cancer.* 2001; 92(11): 2892-7
110. Meyers C. A. Mood and cognitive disorders in cancer patients receiving cytokine therapy. *Adv Exp Med Biol.* 1999; 461(75-81)
111. Miaskowski C., Lee K. A. Pain, fatigue, and sleep disturbances in oncology outpatients receiving radiation therapy for bone metastasis: a pilot study. *J Pain Symptom Manage.* 1999; 17(5): 320-32

112. Minotti J. R., Pillay P., Chang L., Wells L., Massie B. M. Neurophysiological assessment of skeletal muscle fatigue in patients with congestive heart failure. *Circulation*. 1992; 86(3): 903-8
113. Mock V. Cancer-Related Fatigue, Practice Guidelines in Oncology - v.1.2006. 2006.
114. Mock V. Fatigue management: evidence and guidelines for practice. *Cancer*. 2001; 92(6 Suppl): 1699-707
115. Mock V., Dow K. H., Meares C. J., Grimm P. M., Dienemann J. A., Haisfield-Wolfe M. E. i wsp. Effects of exercise on fatigue, physical functioning, and emotional distress during radiation therapy for breast cancer. *Oncol Nurs Forum*. 1997; 24(6): 991-1000
116. Mock V., Pickett M., Ropka M. E., Muscari Lin E., Stewart K. J., Rhodes V. A. i wsp. Fatigue and quality of life outcomes of exercise during cancer treatment. *Cancer Pract*. 2001; 9(3): 119-27
117. Moertel C. G., Schutt A. J., Reitemeier R. J., Hahn R. G. Corticosteroid therapy of preterminal gastrointestinal cancer. *Cancer*. 1974; 33(6): 1607-9
118. Monga U., Kerrigan A. J., Thornby J., Monga T. N. Prospective study of fatigue in localized prostate cancer patients undergoing radiotherapy. *Radiat Oncol Investig*. 1999; 7(3): 178-85
119. Monk J. P., Phillips G., Waite R., Kuhn J., Schaaf L. J., Otterson G. A. i wsp. Assessment of tumor necrosis factor alpha blockade as an intervention to improve tolerability of dose-intensive chemotherapy in cancer patients. *J Clin Oncol*. 2006; 24(12): 1852-9
120. Montain S. J., Smith S. A., Mattot R. P., Zientara G. P., Jolesz F. A., Sawka M. N. Hypohydration effects on skeletal muscle performance and metabolism: a ³¹P-MRS study. *J Appl Physiol*. 1998; 84(6): 1889-94
121. Morrow G. R., Hickok J. T., Roscoe J. A., Raubertas R. F., Andrews P. L., Flynn P. J. i wsp. Differential effects of paroxetine on fatigue and depression: a randomized, double-blind trial from the University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program. *J Clin Oncol*. 2003; 21(24): 4635-41
122. Mossner R., Heils A., Stober G., Okladnova O., Daniel S., Lesch K. P. Enhancement of serotonin transporter function by tumor necrosis factor alpha but not by interleukin-6. *Neurochem Int*. 1998; 33(3): 251-4

123. Nazar K. Odczucie ciężkości wysiłku i zmęczenie. [w] Trzebski A., Traczyk Wł. Z. (red.). Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2001, s.
124. Newell S., Sanson-Fisher R. W., Girgis A., Bonaventura A. How well do medical oncologists' perceptions reflect their patients' reported physical and psychosocial problems? Data from a survey of five oncologists. *Cancer*. 1998; 83(8): 1640-51
125. Newsholme E. A., Blomstrand E. Branched-chain amino acids and central fatigue. *J Nutr*. 2006; 136(1 Suppl): 274S-6S
126. Ng K., von Gunten C. F. Symptoms and attitudes of 100 consecutive patients admitted to an acute hospice/palliative care unit. *J Pain Symptom Manage*. 1998; 16(5): 307-16
127. Niemkiewicz D. Krawczyk L. Metody usprawniania leczniczego krytycznie chorych. [w] Szulc, R. (red.). Usprawnianie lecznicze krytycznie chorych Wydawnictwo Medyczne Urban i Partner, Wrocław, 2001, s. 127-140
128. Oldervoll L. M., Kaasa S., Knobel H., Loge J. H. Exercise reduces fatigue in chronic fatigued Hodgkins disease survivors--results from a pilot study. *Eur J Cancer*. 2003; 39(1): 57-63
129. Parfrey P. S., Vavasour H. M., Henry S., Bullock M., Gault M. H. Clinical features and severity of nonspecific symptoms in dialysis patients. *Nephron*. 1988; 50(2): 121-8
130. Pastoris O., Aquilani R., Foppa P., Bovio G., Segagni S., Baiardi P. i wsp. Altered muscle energy metabolism in post-absorptive patients with chronic renal failure. *Scand J Urol Nephrol*. 1997; 31(3): 281-7
131. Pauli S., Linthorst A. C., Reul J. M. Tumour necrosis factor-alpha and interleukin-2 differentially affect hippocampal serotonergic neurotransmission, behavioural activity, body temperature and hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis activity in the rat. *Eur J Neurosci*. 1998; 10(3): 868-78
132. Popiela T., Lucchi R., Giongo F. Methylprednisolone as palliative therapy for female terminal cancer patients. The Methylprednisolone Female Preterminal Cancer Study Group. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1989; 25(12): 1823-9
133. Porock D., Kristjanson L. J., Tinnelly K., Duke T., Blight J. An exercise intervention for advanced cancer patients experiencing fatigue: a pilot study. *J Palliat Care*. 2000; 16(3): 30-6

134. Rasmuson T., Ljungberg B., Grankvist K., Jacobsen J., Olsson T. Increased serum cortisol levels are associated with high tumour grade in patients with renal cell carcinoma. *Acta Oncol.* 2001; 40(1): 83-7
135. Ream E. Stone P. Clinical interventions for fatigue. [w] Krishnasamy M., Armes J., Higginson I (red.). *Fatigue in cancer.* Oxford University Press, Oxford, 2004, s. 255-277
136. Reber. *Słownik psychologii.* Wydawnictwo Naukowe Scholar, Warszawa, 2000.
137. Redeker N. S., Lev E. L., Ruggiero J. Insomnia, fatigue, anxiety, depression, and quality of life of cancer patients undergoing chemotherapy. *Sch Inq Nurs Pract.* 2000; 14(4): 275-90; discussion 291-8
138. Richardson A. A critical appraisal of the factors associated with fatigue. [w] Krishnasamy M., Armes J., Higginson I (red.). *Fatigue in cancer.* Oxford University Press, Oxford, 2004, s. 29-50
139. Richardson A. Measuring fatigue in patients with cancer. *Support Care Cancer.* 1998; 6(2): 94-100
140. Ronnback L., Hansson E. On the potential role of glutamate transport in mental fatigue. *J Neuroinflammation.* 2004; 1(1): 22
141. Rozans M., Dreisbach A., Lertora J. J., Kahn M. J. Palliative uses of methylphenidate in patients with cancer: a review. *J Clin Oncol.* 2002; 20(1): 335-9
142. Santiago-Palma J., Payne R. Palliative care and rehabilitation. *Cancer.* 2001; 92(4 Suppl): 1049-52
143. Schwartz A. L. Exercise and weight gain in breast cancer patients receiving chemotherapy. *Cancer Pract.* 2000; 8(5): 231-7
144. Segal R., Evans W., Johnson D., Smith J., Colletta S., Gayton J. i wsp. Structured exercise improves physical functioning in women with stages I and II breast cancer: results of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2001; 19(3): 657-65
145. Servaes P., Verhagen C., Bleijenberg G. Fatigue in cancer patients during and after treatment: prevalence, correlates and interventions. *Eur J Cancer.* 2002; 38(1): 27-43
146. Simons J. P., Aaronson N. K., Vansteenkiste J. F., ten Velde G. P., Muller M. J., Drenth B. M. i wsp. Effects of medroxyprogesterone acetate on appetite, weight,

- and quality of life in advanced-stage non-hormone-sensitive cancer: a placebo-controlled multicenter study. *J Clin Oncol.* 1996; 14(4): 1077-84
147. Smeeding S.J. Physiological and psychological foundations of fatigue research : an historical perspective. [w] M.L. Winningham, M. Barton-Burke (red.). *Fatigue in cancer. A multidimensional approach.* Jones and Barlett Publishers, Sudbury, Massachusetts, 2000, s. 105-121
148. Smets E. M., Visser M. R., Willems-Groot A. F., Garssen B., Oldenburger F., van Tienhoven G. i wsp. Fatigue and radiotherapy: (A) experience in patients undergoing treatment. *Br J Cancer.* 1998; 78(7): 899-906
149. Smets E. M., Visser M. R., Willems-Groot A. F., Garssen B., Schuster-Uitterhoeve A. L., de Haes J. C. Fatigue and radiotherapy: (B) experience in patients 9 months following treatment. *Br J Cancer.* 1998; 78(7): 907-12
150. Solano J. P., Gomes B., Higginson I. J. A Comparison of Symptom Prevalence in Far Advanced Cancer, AIDS, Heart Disease, Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Renal Disease. *J Pain Symptom Manage.* 2006; 31(1): 58-69
151. Spiegel D., Bloom J. R., Yalom I. Group support for patients with metastatic cancer. A randomized outcome study. *Arch Gen Psychiatry.* 1981; 38(5): 527-33
152. Stevinson C., Lawlor D. A., Fox K. R. Exercise interventions for cancer patients: systematic review of controlled trials. *Cancer Causes Control.* 2004; 15(10): 1035-56
153. Stone P., Hardy J., Broadley K., Tookman A. J., Kurowska A., A'Hern R. Fatigue in advanced cancer: a prospective controlled cross-sectional study. *Br J Cancer.* 1999; 79(9-10): 1479-86
154. 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(5): 561-7
155. Swain M. G. Fatigue in chronic disease. *Clin Sci (Lond).* 2000; 99(1): 1-8
156. Sweeney C. Neuenschwander H., Bruera E. Fatigue and asthenia. [w] D. Doyle, G. Hanks, N. Cherny, K. Calman (red.). *Oxford Textbook of Palliative Medicine.* Oxford University Press, Oxford, 2005, s. 560-568
157. Theologides A. Anorexins, asthenins, and cachectins in cancer. *Am J Med.* 1986; 81(4): 696-8

158. Tirdel G. B., Girgis R., Fishman R. S., Theodore J. Metabolic myopathy as a cause of the exercise limitation in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 1998; 17(12): 1231-7
159. Vainio A., Auvinen A. Prevalence of symptoms among patients with advanced cancer: an international collaborative study. Symptom Prevalence Group. *J Pain Symptom Manage*. 1996; 12(1): 3-10
160. Valentine A. D., Meyers C. A., Kling M. A., Richelson E., Hauser P. Mood and cognitive side effects of interferon-alpha therapy. *Semin Oncol*. 1998; 25(1 Suppl 1): 39-47
161. Vanderpump M. P., Tunbridge W. M. Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 2002; 12(10): 839-47
162. Vescovo G., Volterrani M., Zennaro R., Sandri M., Ceconi C., Lorusso R. i wsp. Apoptosis in the skeletal muscle of patients with heart failure: investigation of clinical and biochemical changes. *Heart*. 2000; 84(4): 431-7
163. Visser M. R., Smets E. M. Fatigue, depression and quality of life in cancer patients: how are they related? *Support Care Cancer*. 1998; 6(2): 101-8
164. Vogelzang N. J., Breitbart W., Cella D., Curt G. A., Groopman J. E., Horning S. J. i wsp. Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: results of a tripart assessment survey. The Fatigue Coalition. *Semin Hematol*. 1997; 34(3 Suppl 2): 4-12
165. Walden-Gałuszko de K. Praktyczne sposoby oceny efektywności opieki paliatywnej. [w] Walden-Gałuszko de K., Majkowicz M. (red.). Model oceny jakości opieki paliatywnej realizowanej w warunkach stacjonarnych. Akademia Medyczna w Gdańsku, Gdańsk, 2001, s. 68-78
166. Walden-Gałuszko de K. Problemy jakości życia u chorych w stanie terminalnym. *Medipress Medycyna Paliatywna*. 2003; 1(3): 3-6
167. Walden-Gałuszko de K. Majkowicz M. Model oceny jakości opieki paliatywnej realizowanej w warunkach stacjonarnych. Akademia Medyczna w Gdańsku, Gdańsk, 2001.
168. Walsh D., Donnelly S., Rybicki L. The symptoms of advanced cancer: relationship to age, gender, and performance status in 1000 patients. *Support Care Cancer*. 2000; 8(3): 175-9

169. Watt T., Groenvold M., Bjorner J. B., Noerholm V., Rasmussen N. A., Bech P. Fatigue in the Danish general population. Influence of sociodemographic factors and disease. *J Epidemiol Community Health*. 2000; 54(11): 827-33
170. Weinshenker B. G., Penman M., Bass B., Ebers G. C., Rice G. P. A double-blind, randomized, crossover trial of pemoline in fatigue associated with multiple sclerosis. *Neurology*. 1992; 42(8): 1468-71
171. Weisbord S. D., Carmody S. S., Bruns F. J., Rotondi A. J., Cohen L. M., Zeidel M. L. i wsp. Symptom burden, quality of life, advance care planning and the potential value of palliative care in severely ill haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18(7): 1345-52
172. Wessely S., Chalder T., Hirsch S., Wallace P., Wright D. The prevalence and morbidity of chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: a prospective primary care study. *Am J Public Health*. 1997; 87(9): 1449-55
173. Westerblad H., Allen D. G., Bruton J. D., Andrade F. H., Lannergren J. Mechanisms underlying the reduction of isometric force in skeletal muscle fatigue. *Acta Physiol Scand*. 1998; 162(3): 253-60
174. Westman G., Bergman B., Albertsson M., Kadar L., Gustavsson G., Thaning L. i wsp. Megestrol acetate in advanced, progressive, hormone-insensitive cancer. Effects on the quality of life: a placebo-controlled, randomised, multicentre trial. *Eur J Cancer*. 1999; 35(4): 586-95
175. Wood L. J., Nail L. M., Gilster A., Winters K. A., Elsea C. R. Cancer chemotherapy-related symptoms: evidence to suggest a role for proinflammatory cytokines. *Oncol Nurs Forum*. 2006; 33(3): 535-42
176. Wu H.S. The assessment and measurement of fatigue in people with cancer. [w] Krishnasamy M., Armes J., Higginson I (red.). *Fatigue in cancer*. Oxford University Press, Oxford, 2004, s. 193-221
177. Wysenbeek A. J., Leibovici L., Weinberger A., Guedj D. Fatigue in systemic lupus erythematosus. Prevalence and relation to disease expression. *Br J Rheumatol*. 1993; 32(7): 633-5
178. Yellen S. B., Cella D. F., Webster K., Blendowski C., Kaplan E. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. *J Pain Symptom Manage*. 1997; 13(2): 63-74

179. Zickmund S. L., Bryce C. L., Blasiolo J. A., Shinkunas L., Labrecque D. R., Arnold R. M. Majority of patients with hepatitis C express physical, mental, and social difficulties with antiviral treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006; 18(4): 381-388
180. Żołędź J. Przyczyny zmęczenia w wysiłkach krótkotrwałych o mocy maksymalnej. [w] J., Górski (red.). *Fizjologiczne podstawy wysiłku fizycznego.* Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2001, s. 466-469
181. Żołędź J. Zmęczenie w wysiłkach długotrwałych. [w] J., Górski (red.). *Fizjologiczne podstawy wysiłku fizycznego.* Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2001, s. 518-520

10. Spis rycin

Rycina nr 1. Schemat współdziałania struktur układu nerwowego podczas wykonywania wysiłku fizycznego.....	13
Rycina nr 2. Mechanizmy regulacyjne zabezpieczające przed nadmiernym wysiłkiem.....	14
Rycina nr 3. Krzywe poczucia zmęczenia w ciągu doby w poszczególnych grupach badanych za Glaus [57].....	25
Rycina nr 4. Przykłady skal do samodzielnego uzupełniania, badających natężenie zmęczenia [139].....	38
Rycina nr 5. Algorytm postępowania i oceny zmęczenia w przebiegu choroby nowotworowej według Mock [114].....	45
Rycina nr 6. Zmiany zachodzące pod wpływem pobudzania nerwu X przez cytokiny produkowane w przebiegu choroby nowotworowej [7].....	48
Rycina nr 7. Uproszczony schemat kwalifikacji chorych do badania.....	62
Rycina nr 8. Graficzne przedstawienie rozkładu zmęczenia na skali VAS w grupie I.....	74
Rycina nr 9. Rozkład natężenia zmęczenia skategoryzowanego w/g NCCN w grupie I.....	74
Rycina nr 10. Graficzne przedstawienie rozkładu bólu na skali VAS w grupie I.....	75
Rycina nr 11. Rozkład natężenia bólu skategoryzowanego wg NCCN w grupie I.....	76
Rycina nr 12. Porównanie nasilenia zmęczenia i bólu w grupie I.....	76
Rycina nr 13. Zależność pomiędzy natężeniem zmęczenia i bólu.....	77
Rycina nr 14. Utrata masy ciała w ciągu ostatnich 6 miesięcy poprzedzających badanie.....	78
Rycina nr 15. Zależność pomiędzy utratą masy ciała a natężeniem zmęczenia w grupie I.....	78
Rycina nr 16. Zależność pomiędzy stopniem utraty masy ciała a zmęczeniem.....	79
Rycina nr 17. Zależność zmęczenia od wieku.....	80
Rycina nr 18. Porównanie średniego natężenia zmęczenia na skali VAS (0-10) w grupach IIIA i IIIB w kolejnych pomiarach.....	82

Rycina nr 19. Porównanie średniego natężenia zmęczenia (za pomocą BFI) pomiędzy grupą III A i IIIB w kolejnych pomiarach.....	83
Rycina nr 20. Porównanie zmian natężenia zmęczenia „w chwili obecnej” pomiędzy grupą IIIA i IIIB w kolejnych pomiarach.....	85
Rycina nr 21. Porównanie zmian „przeciętnego” natężenia zmęczenia pomiędzy grupą IIIA i IIIB w kolejnych pomiarach.....	86
Rycina nr 22. Porównanie zmian poczucia „najgorszego” natężenia pomiędzy grupą IIIA i IIIB w kolejnych pomiarach.....	86
Rycina nr 23. Porównanie zmian wpływu zmęczenia na ogólną aktywność pomiędzy grupą IIIA i IIIB w kolejnych pomiarach.....	87
Rycina nr 24. Porównanie zmian wpływu zmęczenia na nastrój pomiędzy grupą IIIA i IIIB w kolejnych pomiarach.....	87
Rycina nr 25. Porównanie zmian wpływu zmęczenia na zdolność chodzenia pomiędzy grupą IIIA i IIIB w kolejnych pomiarach.....	88
Rycina nr 26. Porównanie zmian wpływu zmęczenia na zdolność wykonywania zwykłych prac (domowych i pozadomowych) pomiędzy grupą IIIA i IIIB w kolejnych pomiarach.....	88
Rycina nr 27. Porównanie zmian wpływu zmęczenia na relacje z innymi pomiędzy grupą IIIA i IIIB w kolejnych pomiarach.....	89
Rycina nr 28. Porównanie zmian wpływu zmęczenia na radość z życia pomiędzy grupą IIIA i IIIB w kolejnych pomiarach.....	89
Rycina nr 29. Porównanie średnich ze skali objawów fizycznych RSCL w grupie IIIA i IIIB w kolejnych pomiarach.....	90
Rycina nr 30. Porównanie średnich ze skali objawów psychicznych RSCL w grupie IIIA i IIIB w kolejnych pomiarach.....	91
Rycina nr 31. Porównanie ogólnej jakości życia w grupie IIIA i IIIB w kolejnych pomiarach.....	91

11. Spis tabel

Tabela nr 1. Szkic propozycji kryteriów ICD-10 służących do rozpoznawania zmęczenia związanego z chorobą nowotworową (CRF) [30].....	11
Tabela nr 2. Częstość występowania zmęczenia w przebiegu zaawansowanego stadium chorób przewlekłych za Solano [150].....	23
Tabela nr 3. Umieszczenie zmęczenia w poszczególnych grupach – możliwych kilka odpowiedzi za Glaus [57].....	26
Tabela nr 4. Opis słowny zmęczenia u chorych na nowotwory i u zdrowych w poszczególnych obszarach [59].....	27
Tabela nr 5. Czynniki mogące wpływać na częstość występowania zmęczenia w przebiegu choroby nowotworowej [71].....	28
Tabela nr 6. Narzędzia służące do oceny zmęczenia w przebiegu choroby nowotworowej, za [176] modyfikacja własna.....	40
Tabela nr 7. Mechanizmy powstawania zmęczenia za [156].....	50
Tabela nr 8. Liczba osób z grupy I w poszczególnych kategoriach wiekowych.....	66
Tabela nr 9. Charakterystyka grupy I ze względu na wykształcenie.....	67
Tabela nr 10. Charakterystyka grupy I ze względu na stan cywilny.....	67
Tabela nr 11. Lokalizacja nowotworów w grupie I.....	68
Tabela nr 12. Lokalizacja nowotworu i obecność przerzutów w grupie I.....	68
Tabela nr 13. Inne objawy towarzyszące chorobie nowotworowej podawane przez chorych dniu badania.....	69
Tabela nr 14. Liczba osób z grupy II przyjmująca określony opioid.....	70
Tabela nr 15. Ostateczna liczba osób z grupy II objętych dalszą analizą statystyczną.....	70
Tabela nr 16. Porównanie grupy III A i III B.....	72
Tabela nr 17. Rozkład odpowiedzi na skali VAS-zmęczenie w grupie I.....	73
Tabela nr 18. Rozkład odpowiedzi na skali VAS-ból w grupie I.....	75
Tabela nr 19. Tabela liczebności grupy I w zależności od natężenia zmęczenia i bólu.....	77
Tabela nr 20. Tabela liczebności grupy I z uwzględnieniem zależności pomiędzy utratą masy ciała i natężeniem zmęczenia.....	79
Tabela nr 21. Liczba osób w poszczególnych kategoriach zmęczenia.....	80
Tabela nr 22. Średnie arytmetyczne zmęczenia (skala VAS 0-10) w poszczególnych grupach przyjmujących opioidy z powodu bólu.....	81

Tabela nr 23. Liczba osób w podgrupach ze zmęczeniem średnim (BFI<7) i zmęczeniem dużym (BFI>7) w grupie IIIA i IIIB - badanie pierwsze.....	84
Tabela nr 24. Liczba osób w podgrupach ze zmęczeniem średnim (BFI<7) i zmęczeniem dużym (BFI>7) w grupie IIIA i IIIB - badanie po tygodniu.....	84
Tabela nr 25. Liczba osób w podgrupach ze zmęczeniem średnim (BFI<7) i zmęczeniem dużym (BFI>7) w grupie IIIA i IIIB - badanie po 2 tygodniach.....	84
Tabela nr 26. Liczba osób w podgrupach ze zmęczeniem średnim (BFI<7) i zmęczeniem dużym (BFI>7) w grupie IIIA i IIIB - badanie po 3 tygodniach.....	84
Tabela nr 27. Liczba osób w podgrupach ze zmęczeniem średnim (BFI<7) i zmęczeniem dużym (BFI>7) w grupie IIIA i IIIB - badanie po 4 tygodniach.....	85

ZAŁĄCZNIK 1 - Ankieta skriningowa

Imię i nazwisko chorego Data

Płeć : K M Wiek (w latach)

Miejsce badania : hospicjum stacjonarne / hospicjum domowe

Wykształcenie : podstawowe zawodowe średnie wyższe

Stan cywilny : kawaler/panna żonaty/zamężna rozwiedziony/ a wdowiec/ a separacja

Sytuacja zawodowa : nie pracuje pracuje renta emerytura

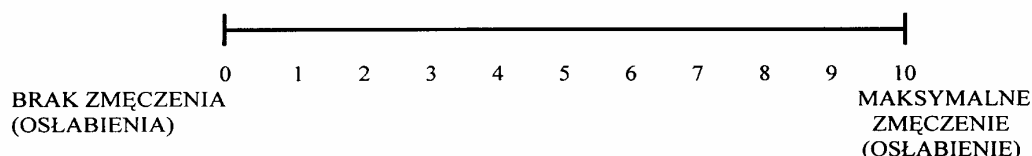
Utrata wagi w ciągu ostatnich 6 miesięcy : nie występuje poniżej 10% powyżej 10%

Czas trwania choroby (w miesiącach)

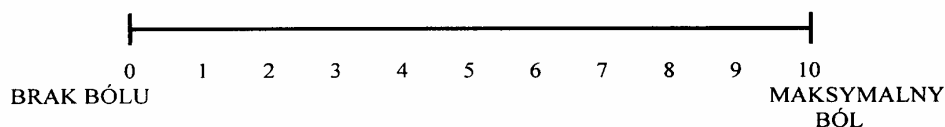
Obecna masa ciała (w kg.):.....

Wzrost (w cm):

Proszę określić natężenie **zmęczenia (osłabienia)** na załączonej linii, zaznaczając miejsce, które jest najbliższe Pani/Pana zmęczeniu w ciągu ostatnich 24 h.

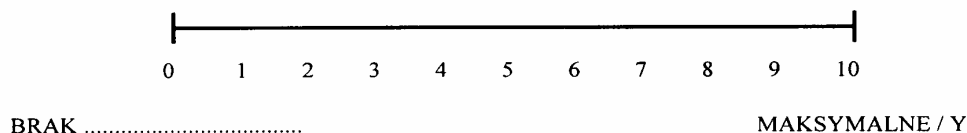


Proszę zaznaczyć na linii miejsce, które najbardziej odpowiada natężeniu **bólu**, które odczuwał/a Pan/Pani w ciągu ostatnich 24 h.



Proszę wpisać poniżej objaw który był w ciągu ostatnich 24 h dla Pani/Pana **najbardziej dokuczliwy** i zaznaczyć na załączonej linii jego natężenie.

.....



ZAŁĄCZNIK 2 - Osnowa ćwiczeń aktywizujących (opracowana we współpracy z mgr Joanną Gurzyńską)

1. Ćwiczenie oddechowe
Pozycja wyjściowa - leżenie tyłem, ramiona wzdłuż tułowia.
Ćwiczenie: - uniesienie ramion w górę, równocześnie wykonujemy głęboki wdech nosem
- powrót ramion do pozycji wyjściowej, jednocześnie wykonujemy długi wydech ustami
2-3 powtórzenia.
2. Pozycja wyjściowa - leżenie tyłem, ramiona wzdłuż tułowia.
Ćwiczenie: - naprzemienne zgięcia grzbietowe i podeszwowe stóp - 10 powtórzeń każda stopa.
3. Pozycja wyjściowa - leżenie tyłem, ramiona uniesione w przód.
Ćwiczenie: krążenie rąk w stawach nadgarstkowych (w obie strony)
10 powtórzeń każdą ze stron.
4. Ćwiczenie oddechowe – jak w punkcie 1
5. Pozycja wyjściowa - leżenie tyłem, ramiona wzdłuż tułowia.
Ćwiczenie: - zgięcie jednej nogi w stawie biodrowym i kolanowym
- powrót do pozycji wyjściowej
- zgięcie drugiej nogi w stawie biodrowym i kolanowym
- powrót do pozycji wyjściowej
10 powtórzeń
6. Pozycja wyjściowa - leżenie tyłem, ramiona wzdłuż tułowia, kończyny dolne ugięte w stawach biodrowym i kolanowym
Ćwiczenie: - przygięcie głowy do klatki piersiowej
- powrót do pozycji wyjściowej
10 powtórzeń
7. Ćwiczenie oddechowe – jak w punkcie 1
8. Ćwiczenie izometryczne – pozycja wyjściowa – leżenie tyłem, ramiona wzdłuż tułowia
Ćwiczenie: na komendę „raz” napięcie rzepki (pacjent wciska kolana w materac) liczymy do 6.
Na komendę 6 rozluźnienie. 10 powtórzeń
9. Pozycja wyjściowa – leżenie tyłem, ramiona wzdłuż tułowia
Ćwiczenie: - uniesienie ramion w przód
- przeniesienie ramion w bok
- przeniesienie ramion w górę
- powrót do pozycji wyjściowej
10 powtórzeń
10. Ćwiczenie oddechowe – jak w punkcie 1
11. Ćwiczenie izometryczne – pozycja wyjściowa – leżenie tyłem, ramiona wzdłuż tułowia.
Ćwiczenie : na komendę „raz” napięcie pośladków, liczymy do 6. Na komendę 6 rozluźnienie.
10 powtórzeń
12. Pozycja wyjściowa – leżenie tyłem, ramiona wzdłuż tułowia, nogi ugięte w stawach biodrowym i kolanowym.
Ćwiczenie: - skręt kolan na prawo
- skręt kolan na lewo
10 powtórzeń na każdą stronę
13. Ćwiczenie oddechowe – jak w punkcie 1
14. Pozycja wyjściowa – leżenie tyłem, ramiona wzdłuż tułowia
Ćwiczenie: - przeniesienie nogi w bok (prawej)
- powrót do pozycji wyjściowej
- przeniesienie nogi w bok (lewej)
- powrót do pozycji wyjściowej
10 powtórzeń
15. Pozycja wyjściowa – leżenie tyłem, ramiona wzdłuż tułowia, nogi w lekkim rozkroku
Ćwiczenie: - krążenie stóp w obydwie strony
10 powtórzeń w każdą stronę
16. Ćwiczenie oddechowe – jak w punkcie 1

Przewidywany czas trwania ćwiczeń około 20 - 30 min.

ZAŁĄCZNIK 3 - RSCL (Rotterdam Symptom Checklist)

Inicjały

Data badania

PROSZĘ POSTAWIĆ KRZYŻYK W KRATCE ZAZNACZAJĄC ODPOWIEŹ, KTÓRA NAJLEPIEJ ILUSTRUJE STAN PANA(-I) ZDROWIA W OSTATNIM TYGODNIU.

	wcale	raczej nie	raczej tak	bardzo znacznie	
brak apetytu (1)					zawroty głowy (15)
drażliwość, irytacja (2)					napięcie (17)
zmęczenie, znużenie (3)					bóle brzucha (18)
martwienie się (4)					lęk (19)
ból mięśni (5)					zaparcia (20)
depresyjny nastrój (6)					biegunka (21)
brak energii (osłabienie) (7)					zgaga, odbijanie (22)
bóle krzyża, pleców (8)					drżenie (23)
nerwowość (9)					mrowienie rąk i nóg (24)
nudności (10)					trudność koncentracji (25)
poczucie beznadziejności (11)					zmiany w jamie ustnej, bóle przełykania (26)
trudności ze snem (12)					pieczenie / ból oczu (28)
bóle głowy (13)					duszność / krótki oddech (29)
wymioty (14)					suchość w ustach (30)

Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe elementy, proszę wskazać swoją jakość życia w ostatnim tygodniu.

bardzo dobra	
dobra	
raczej dobra	
przeciętna (ani dobra ani zła)	
raczej zła	
zła	
bardzo zła	

ZAŁĄCZNIK 4 - BFI (Brief Fatigue Inventory)

Brief Fatigue Inventory

Badanie nr

Szpital

Data/...../.....

Godzina

Imię i nazwisko

W trakcie naszego życia, większość z nas miewa dni, kiedy czujemy się bardzo wyczerpani lub zmęczeni. Czy czułeś się wyczerpany lub zmęczony/osłabiony inaczej niż zwykle w przeciągu ostatniego tygodnia? **Tak** **Nie**

1. Proszę ocenić swoje zmęczenie/osłabienie poprzez zakreślenie kołem jednej cyfry, która najlepiej opisuje Pani/Pana zmęczenie **W CHWILI OBECNEJ**.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
BRAK ZMĘCZENIA/ OSŁABIENIA										NAJGORSZE JAKIE POTRAFISZ SOBIE WYOBRAZIĆ

2. Proszę ocenić swoje zmęczenie/osłabienie poprzez zakreślenie kołem jednej cyfry, która najlepiej opisuje Pani/Pana **PRZECIĘTNY** poziom zmęczenia w ciągu ostatnich 24 godzin.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
BRAK ZMĘCZENIA/ OSŁABIENIA										NAJGORSZE JAKIE POTRAFISZ SOBIE WYOBRAZIĆ

3. Proszę ocenić swoje zmęczenie/osłabienie poprzez zakreślenie kołem jednej cyfry, która najlepiej opisuje Pani/Pana **NAJGORSZY** poziom zmęczenia w ciągu ostatnich 24 godzin.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
BRAK ZMĘCZENIA/ OSŁABIENIA										NAJGORSZE JAKIE POTRAFISZ SOBIE WYOBRAZIĆ

4. Proszę o zaznaczenie kołem jednej cyfry opisującej w jaki sposób w ciągu ostatnich 24 godzin zmęczenie/osłabienie przeszkadzało w Pani/Pana:

A. Ogólnej aktywności										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
NIE PRZESZKADZAŁO										CAŁKOWICIE PRZESZKADZAŁO
B. Nastroju										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
NIE PRZESZKADZAŁO										CAŁKOWICIE PRZESZKADZAŁO
C. Zdolności chodzenia										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
NIE PRZESZKADZAŁO										CAŁKOWICIE PRZESZKADZAŁO
D. Zwykłej pracy (łącznie: praca poza domem jak i obowiązki domowe)										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
NIE PRZESZKADZAŁO										CAŁKOWICIE PRZESZKADZAŁO
E. Związków z innymi ludźmi										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
NIE PRZESZKADZAŁO										CAŁKOWICIE PRZESZKADZAŁO
F. Radości z życia										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
NIE PRZESZKADZAŁO										CAŁKOWICIE PRZESZKADZAŁO

ZAŁĄCZNIK 5 – WHO-ECOG performance index

Normalna aktywność	0
Tylko lekka praca	1
Pełna samoobsługa	2
Ograniczona samoobsługa, w łóżku, fotelu więcej niż 50% czasu	3
Całkowicie leżący	4