

Jacek Losy

Zmęczenie w stwardnieniu rozsianym

Fatigue in multiple sclerosis

Zakład Neuroimmunologii Klinicznej Katedry Neurologii im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

Zespół Badawczo-Lecznicy Chorób Neuroimmunologicznych IMDiK PAN w Poznaniu

Streszczenie

Zmęczenie można zdefiniować jako subiektywnie odczuwany brak energii względnie uczucie wyczerpania. U około 70% chorych zmęczenie podawane jest jako jeden z trzech dominujących objawów chorobowych, a u części chorych jako główny objaw. Zmęczenie może być uogólnione względnie lokalne (ograniczone). Ulega nasileniu pod wpływem stresu, depresji, przedłużonej aktywności ruchowej, a także ciepła, poważnie wpływając na codzienną aktywność chorych, ich życie rodzinne i społeczne. Poprawa następuje po odpoczynku i śnie. Istnieje związek między zmęczeniem chorych na SM a dysfunkcją kory czołowej i jąder podstawy. W patogenezie odgrywają też rolę czynniki immunologiczne oraz zaburzenia neurotransmisji. W terapii farmakologicznej korzystny efekt uzyskano przy pomocy amantadyny, modafinilu, leków przeciwdepresyjnych. Poprawę przynosi rehabilitacja, psychoterapia i wsparcie emocjonalne.

Summary

Fatigue may be defined as a subjective lack of energy or feeling of exhaustion. In about 70% of cases fatigue is among three most disabling MS symptoms, and in part of patients the most severe symptom. Fatigue may be general or focal. Fatigue is made worse by stress, depression, prolonged physical activity and heat, having important impact on day-to-day activity, family and social life. Improvement is observed after resting and sleeping. There is an association between fatigue in MS patients and dysfunction of frontal cortex and basal ganglia. In the pathogenesis immune factors and changes in neurotransmission play also a role. In pharmacological treatment positive effects were achieved with amantadine, modafinil, antidepressive drugs. Improvement was noticed after rehabilitation, psychotherapy and emotional support.

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, zmęczenie

Key words: multiple sclerosis, fatigue

Zmęczenie można zdefiniować jako subiektywnie odczuwany brak energii względnie uczucie wyczerpania.

U około 70% chorych na stwardnienie rozsiane, zmęczenie podawane jest jako jeden z trzech dominujących objawów chorobowych, a u części chorych (20–40%)

jako główny objaw. Dane te nie są powszechnie znane, a problem zmęczenia w stwardnieniu rozsianym, bardzo istotny dla chorych na SM, często jest niedoceniany przez lekarzy pierwszego kontaktu a nawet specjalistów neurologów.

Zmęczenie może być uogólnione, utrzymujące się przez cały dzień z poprawą następującą po dłuższym wypoczynku lub śnie, a także lokalne (ograniczone), które występuje po wysiłku i mija po krótkim odpoczynku, ograniczając się do określonych partii ciała. Zmęczenie poza stwardnieniem rozsianym może występować w innych chorobach układu nerwowego lub chorobach dotyczących innych układów, a także okresowo u ludzi zdrowych.

Istnieją podobieństwa, a także różnice między zmęczeniem u chorych na stwardnienie rozsiane a zmęczeniem pojawiającym się u osób zdrowych. W obydwu sytuacjach zmęczenie ulega nasileniu pod wpływem stresu, depresji (około 20% pacjentów z SM odczuwających zmęczenie ma depresję), czy też dłuższej trwającej aktywności ruchowej. Jest też przeważnie bardziej nasilone w godzinach popołudniowych. Często wiąże się ze zmniejszoną motywacją do działania, utratą cierpliwości i potrzebą wypoczynku. Poprawa następuje zwykle po odpoczynku i śnie.

Cechą wyróżniającą zmęczenie u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym jest jego znaczny wpływ na codzienną aktywność życiową. Zmęczenie w poważnym stopniu (większym niż u osób zdrowych) utrudnia wykonywanie obowiązków zawodowych, rodzinnych, udział w życiu społecznym.

Charakterystyczną, wręcz unikalną cechą zmęczenia występującego u chorych z SM, jest pogorszenie występujące pod wpływem ciepła (7). U chorych z SM dobrze znany jest objaw Usthoffa polegający na wystąpieniu zaburzeń widzenia pod wpływem ciepła (np. gorąca kąpiel, prysznic), względnie wysiłku. Przyczyną pogorszenia w przypadku oddziaływania ciepła jest jego wpływ na przewodnictwo nerwowe w częściowo zdemielinizowanych włóknach nerwowych. Efektem jest wystąpienie bloku przewodnictwa nerwowego w przewężeniach Ranviera. Przeprowadzone badania wykazały wpływ ciepła na nasilenie zmęczenia u 69–92% badanych chorych.

Nasilenie zmęczenia wykazuje korelację ze stopniem niesprawności ruchowej wyrażonej punktacją w skali Kurtzkiego. Nie stwierdzono natomiast zależności między zmęczeniem a wiekiem lub płcią chorych na SM.

Zmęczenie jest częstsze i bardziej nasilone u chorych z pierwotnie i wtórnie postępującym SM w porównaniu z postacią rzutowo-remisyjną (1). Wynikać to może z większego stopnia niesprawności ruchowej i bardziej nasilonej depresji w tej postaci choroby.

Zmęczenie może poprzedzać rzut choroby lub też być przewlekłe, utrzymując się przez długi okres czasu.

Zmęczenie w stwardnieniu rozsianym może być pierwotne lub wtórne. Pierwotne jest ściśle związane z procesem demielinizacyjnym. Prawdopodobny jest tu udział mechanizmów immunologicznych, w tym cytokin. Zmniejszenie zmęczenia obserwowano równoległe ze zmniejszeniem stężenia interleukiny-1, receptorów dla IL-2 oraz interleukiny-6, podczas gdy brak poprawy wiązał się z niezmiennym stężeniem cytokin (2). Obszar zmian demielinizacyjnych, ocenianych

w badaniu tomografii rezonansu magnetycznego w sekwencji T2, był większy u chorych z SM i zmęczeniem w porównaniu do chorych z SM bez tego objawu (4).

Tak zwane zmęczenie wtórne u pacjentów z SM wiąże się z wpływem przyjmowanych leków, zaburzeniami snu, wpływem depresji, bólu oraz stresu.

Wśród leków, które mogą powodować zmęczenie wymienia się interferony alfa i beta, analgetyki, leki przeciwdrgawkowe, przeciwzapalne, miorelaksacyjne, sedatywne a także obniżające ciśnienie tętnicze.

Z punktu widzenia patofizjologii zmęczenia można wyróżnić komponentę centralną oraz obwodową. Wykazano związek między zmęczeniem u chorych z SM a dysfunkcją kory czołowej i jąder podstawy (9) – badania metabolizmu glukozy z użyciem pozytronowej tomografii emisyjnej. Wpływ na powstawanie zmęczenia mogą też mieć zmiany dotyczące poziomu neurotransmiterów, w tym szlaku serotonergicznego. Komponenta obwodowa obejmuje między innymi zaburzoną pobudliwość mięśniową.

W ocenie stanu chorych ze zmęczeniem zwraca się uwagę na współistnienie bólu, zaburzeń snu, ewentualnych nowych objawów neurologicznych, dokonuje analizy stanu psychicznego oraz przeprowadza badania celem wykluczenia współistnienia miastonii.

Do oceny stopnia zmęczenia służy szereg skal mających postać wypełnianych przez chorych kwestionariuszy. Jedną z najczęściej stosowanych jest Skala Ciężkości Zmęczenia (*Fatigue Severity Scale*). Jest ona zwięzła, prosta w użyciu obejmując, oceną punktową od 1 do 7 odpowiedzi na pytania o różne aspekty zmęczenia, takie jak: wpływ zmęczenia na aktywność fizyczną, motywację do działania, wpływ wykonywanych ćwiczeń na zmęczenie itp. Inne skale np., Skala Wpływu Zmęczenia (*Fatigue Impact Scale*) badają wpływ zmęczenia na czynności poznawcze, funkcje fizyczne i psychosocjalne.

W leczeniu zmęczenia stosuje się metody farmakologiczne i nefarmakologiczne. Wśród leków mających zastosowanie w leczeniu zmęczenia można wymienić amantadynę, modafinil oraz pemolinę.

Murray i wsp. (8) stosując amantadynę w dawce 100 mg dwa razy dziennie uzyskali znaczną poprawę u 31% chorych z SM. Efektywność stosowania amantadyny została potwierdzona w kolejnych badaniach wykonanych metodą podwójnie ślepej próby, w których amantadyna okazała się skuteczniejsza w stosunku do placebo względnie w stosunku do placebo, a także pemoliny (3, 6).

Badania Weinshenkera i wsp. (10) wykazały niewielką skuteczność pemoliny, choć nie zostało to potwierdzone w kolejnych badaniach. U około 25% pacjentów występowały objawy uboczne w postaci zaburzeń snu, bólów i zawrotów głowy, nudności. Modafinil stosowany w leczeniu narkolepsji okazał się także skuteczny w łagodzeniu zmęczenia u chorych z SM. Zaleca się dawkę nie wyższą niż 300–400 mg/dobę. Pewną poprawę w leczeniu zmęczenia uzyskano także przy pomocy 4-aminopirydyny, 3–4 diaminopirydyny, a także kwasu acetylosalicylowego.

Przy współistnieniu depresji stosuje się leki przeciwdepresyjne, a w razie zaburzeń snu leki nasenne. Poprawę przynosi także kompleksowa rehabilitacja (5), psychoterapia oraz wsparcie emocjonalne okazywane chorym.

Piśmiennictwo

1. Bergamaschi R., Romani A., Versino M.: Clinical aspects of fatigue in multiple sclerosis. *Funct Neurol* 1997, 12, 247–251.
2. Bertolone K, Cole PK, Krupp LB.: Cytokine correlates of fatigue in MS. *Neurology*, 1993, 43, 356.
3. Canadian MS Research Group. A randomized controlled trial of amantadine in fatigue associated with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1987, 14, 273–278 .
4. Comi G, Leocani L, Rossi P, Colombo B: Physiopathology and treatment of fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol* 2001, 248, 174–179.
5. Heilman KM, Watson RT: Fatigue. *Neurol Network Comment* 1997, 1, 283–287.
6. Krupp LB, Coyle PK, Doscher C et al.: Fatigue therapy in multiple sclerosis: Results of a double-blind, randomized, parallel trial of amantadine, pemoline, and placebo. *Neurology* 1995, 45, 1956–1961.
7. Krupp LB. Fatigue in multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2003, 17, 225–234.
8. Murray TJ. Amantadine therapy for fatigue in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1985, 12, 251–254.
9. Roecke U, Kappos L, Lechner-Scott J et al.: Reduced glucose metabolism in the frontal cortex and basal ganglia of multiple sclerosis patients with fatigue *Neurology* 1977, 48, 1566–1571.
10. Weinshenker BG, Penman M, Bass B: A double-blind, randomized, crossover trial of pemoline in fatigue associated with multiple sclerosis. *Neurology* 1992, 42, 1468–1471.