

Waldemar Broła, Małgorzata Fudala

Problem zmęczenia w stwardnieniu rozsianym

Z Oddziału Neurologii z Oddziałem Udarowym
Szpitala Specjalistycznego w Końskich

Zmęczenie jest jednym z najczęstszych objawów stwardnienia rozsianego (SR). Dotyczy prawie wszystkich chorych, natomiast u ok. 50% jest objawem dominującym. Może występować u chorych z niewielkimi objawami neurologicznymi i w znacznym stopniu wpływać na jakość życia.

Patofizjologia zmęczenia jest nieznana. Rozpatrywany jest udział różnych mechanizmów: nieprawidłowe funkcjonowanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, wpływ cytokin prozapalnych (TNF- α , IL-1 β i IL-6) na transmisję glutaminergiczną, zaburzenia metabolizmu astrogleju oraz obniżenie poziomu neuroprzekazników noradrenaliny i serotoniny.

Rozpoznanie zespołu zmęczenia opiera się na wywiadzie, badaniu fizykalnym i przesiewowych badaniach laboratoryjnych oraz na wykluczeniu depresji i dodatkowych przyczyn organicznych (niedokrwistości, chorób serca, nerek czy niedoczynności tarczycy).

Leczenie zmęczenia jest złożone i mało skuteczne. Farmakoterapia przynosi niewielką poprawę. Wiele prób z zastosowaniem leków (amantadyna, modafinil, pemolina) dało sprzeczne wyniki. Korzystniejszy jest stopniowany program ćwiczeń fizycznych, odpowiedni do możliwości danego pacjenta. Ważna jest aktywność fi-zyczna, rehabilitacja, psychoterapia oraz unikanie czynników mogących nasilać zmęczenie, takich jak gorączka, lęk, depresja, ból, zaburzenia snu czy niektórych leków, np. opiatów, benzodiazepin.

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, zespół zmęczenia, rozpoznanie, leczenie

Fatigue as a problem in multiple sclerosis

Fatigue is one of the most common symptoms of multiple sclerosis (MS). It concerns almost all patients, and in approximately 50% of cases it is a major symptom. It may occur in cases of patients with little neurological symptoms and significantly affect the quality of life.

Pathophysiology of fatigue is unknown. The role of various mechanisms has been suggested, including the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis dysfunction, effect of pro-inflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 β and IL-6) on glutaminergic transmission, disturbances of astroglia metabolism and decreased levels of neuro-transmitters noradrenalin and serotonin.

The diagnosis of fatigue syndrome is based on anamnesis, physical examination, screening laboratory tests and exclusion of depression or additional organic conditions (anaemia, cardiovascular disorders, kidney diseases or hypothyroidism).

Treatment of fatigue is complicated and ineffective. Pharmacological treatment leads to slight improvement. Many attempts of using medications (including Amantadine, Modafinil, Pemoline) gave contradictory results.

Step-by-step physical exercise programs has proven to be more effective. Physical activity, rehabilitation, psychotherapy and avoidance of factors which may increase fatigue such as fever, anxiety, depression, pain, sleep disturbances, as well as some drugs like opiates and benzodiazepines, are important

Key words: multiple sclerosis, syndrome fatigue, diagnosis, treatment

WSTĘP

Zmęczenie jest jednym z najczęstszych problemów chorych ze stwardnieniem rozsianym (SR). Szacuje się, że u ponad połowy chorych jest głównym objawem choroby, a 70–95% chorych z SR podaje zmęczenie jako jeden z trzech dominujących dolegliwości [1–3]. Mimo powszechności problemu jest jednak często nierozpoznawane i nieleczone przez lekarzy podstawowej opieki, a nawet specjalistów neurologów. Zmęczenie określone jest jako subiektywne odczucie braku energii do rozpoczynania i podtrzymywania dowolnej aktywności, pozostające bez związku z depresją lub osłabieniem siły mięśniowej [4, 5]. Definicja ta może budzić pewne kontrowersje ze względu na nakładanie się popularnego pojęcia zmęczenia i odpowiadającego mu zespołu chorobowego, między którymi są zarówno podobieństwa, jak i różnice [4]. W obu przypadkach zmęczenie nasila się pod wpływem wysiłku fizycznego, umysłowego czy stresu [5]. Jednak zmęczenie w SR pojawia się już po niewielkiej aktywności fizycznej czy umysłowej (lub nawet bez okoliczności poprzedzających), a czas jego trwania jest dłuższy niż zwykle. Towarzyszy mu uczucie „wszechogarniającej niemocy”. Sen bądź wypoczynek nie redukuje jego natężenia [6–8]. Charakterystyczną cechą zmęczenia towarzyszącego SR jest znaczny i długotrwały wpływ na jakość życia (pracę zawodową, życie rodzinne i społeczne) oraz jego nasilenie się pod wpływem ciepła (zjawisko Uhthoffa) [4–7].

Pacjenci rzadko używają słowa zmęczenie, opisując swoje doznania. Skarżą się natomiast na trudności w koncentracji uwagi, senność, osłabienie pamięci (aspekt psychiczny) oraz na osłabienie, rezygnację, brak sił do jakiegokolwiek aktywności fizycznej (aspekt fizyczny) [6–8]. Dlatego wydaje się, że ze względu na niejednorodny charakter zmęczenia lepiej stosować termin zespół zmęczenia lub zmęczeniowy.

Zmęczenie często współistnieje z depresją, która również jest powszechna w stwardnieniu rozsianym [1, 9]. Bardzo istotne jest różnicowanie zespołu zmęczenia i depresji, gdzie zmęczenie może być jednym z osiowych objawów. W takich przypadkach leczeniem z wyboru są leki przeciwdepresyjne. O zespole depresyjnym świadczą dodatkowe objawy – niska motywacja i samoocena, zaburzenia snu i łaknienia, obniżony nastrój, poczucie winy, unikanie kontaktów społecznych [9]. Natomiast zmęczenie (ale nie depresja) może zmniejszyć się pod wpływem niższej temperatury

i może występować epizodycznie, podczas gdy depresja jest bardziej trwała [10]. Mimo niewielkich objawów choroby podstawowej, zmęczenie może być jedną z dominujących dolegliwości bez współistniejącej depresji.

Patofizjologia zespołu zmęczenia jest nieznaną [12–17]. Jedną z pierwszych hipotez wiązała zmęczenie u chorych z SR z dysfunkcją kory czołowej i jąder podstawy [4]. Kolejnym analizowanym patomechanizmem były zaburzenia osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (PPN) [15, 16]. Prawidłowe funkcjonowanie tej osi zapewnia równowagę wewnętrzną i umożliwia szybkie reagowanie na stres. Postuluje się, że zmniejszenie stężenia kortyzolu i dehydroepiandrosteronu (DHEA), związane z zaburzeniem funkcjonowania osi PPN może być odpowiedzialne za powstawanie uczucia zmęczenia [17].

Obecnie najczęściej uważa się, że przyczyną zespołu zmęczenia mogą być zaburzenia w funkcjonowaniu układu odpornościowego, co potwierdzono w szeregu badań [18, 19]. Istotną rolę mają odgrywać limfocyty B. Mediatory reakcji zapalnej mogą bezpośrednio powodować pojawianie się objawów zmęczenia bądź też pośrednio, poprzez wpływ na oś PPN [18, 19]. Istotną rolę odgrywają cytokiny pozapalne, oddziałując na komórki astrogleju, które mają wpływ na neurotransmisję glutaminergiczną. Niektóre cytokiny (TNF- α , IL-1 β i IL-6) osłabiają eliminację glutaminianu pozakomórkowego z astrogleju, powodując dezintegrację bariery krew-mózg, zaburzają metabolizm astrogleju i neuronów, czego skutkiem jest osłabienie przewodnictwa glutaminergicznego [20]. Wzrost stężenia glutaminianu pozakomórkowego powoduje hamowanie jądra miejsca sinawego i jąder szwu w pniu mózgu z następczym obniżeniem wydzielania noradrenaliny i serotoniny [20]. Obniżenie poziomu tych neuroprzekaźników może być odpowiedzialne za powstanie objawów zespołu zmęczenia [20].

RODZAJE ZMĘCZENIA W STWARDNIENIU ROZSIANYM

Stwardnienie rozsiane jest najlepiej zbadanym przykładem choroby ze współistniejącym zmęczeniem [21]. Zmęczenie może mieć charakter uogólniony (dotyczy całego organizmu) lub lokalny (np. uczucie zmęczenia kończyn dolnych lub zaburzenia widzenia). Jest częstsze i bardziej nasilone w postaci pierwotnie postępującej niż w odmianie wtórnie postępującej, lub w postaci z rzutami, gdzie może w ogóle nie występować. Może poprzedzać rzut choroby lub utrzymywać

się przez długi czas. Obserwowane jest częściej u osób z dużym stopniem niesprawności, objawami mózdkowymi, piramidowymi i zaburzeniami zwieraczy. Nie stwierdzono natomiast wpływu wieku, płci i czasu trwania choroby. Wykazano również ujemną korelację występowania zmęczenia z wykształceniem i ilorazem inteligencji.

Ze względu na patofizjologię można wyróżnić zmęczenie centralne wywołane demielinizacją ośrodkowego układu nerwowego oraz zmęczenie obwodowe spowodowane zaburzeniami transmisji nerwowo-mięśniowej lub uszkodzeniem samych mięśni [11]. Charakterystyczną cechą zmęczenia centralnego jest uczucie wyczerpania fizycznego współistniejące ze zmęczeniem psychicznym [11]. U niektórych pacjentów ten składnik jest najbardziej nieprzyjemnym objawem, ponieważ powoduje ograniczenie zdolności koncentracji uwagi oraz wytrzymałości wykonywania zadań umysłowych [11].

Zmęczenie może występować epizodycznie lub utrzymywać się przewlekłe. W postaciach przewlekłych może przybrać postać astenii (uczucie zmęczenia mimo niepodjęcia wysiłku połączone z brakiem sił do podjęcia jakiegokolwiek wysiłku), patologicznej męczliwości (nieadekwatne wyczerpanie w czasie wykonywania nawet niewielkiego wysiłku) oraz męczliwości będącej następstwem innych objawów stwardnienia rozsianego [12].

Zmęczenie w przebiegu SR może być pierwotne (związane z samą chorobą) lub wtórne. Zmęczenie wtórne wiąże się z wpływem przyjmowanych leków, bólem mięśni, zaburzeniami snu oraz ograniczeniem ogólnej aktywności ruchowej, spowodowanym np. niedowładami kończyn czy ataksją [4]. Wśród leków, które mogą powodować zmęczenie wymienia się interferon alfa i beta, środki przeciwbólowe, ben-zodiazepiny, opiaty, leki przeciwdrgawkowe, rozluźniające mięśnie czy obniżające ciśnienie [6–8]. Zmęczenie wtórne może być również następstwem innych chorób, towarzyszących stwardnieniu rozsianemu, np. niedokrwistości, cukrzycy, chorób serca, nerek czy niedoczynności tarczycy.

Zmęczenie pierwotne może mieć różną postać. Schapiro wyróżnia 5 typów zmęczenia w przebiegu SR [2].

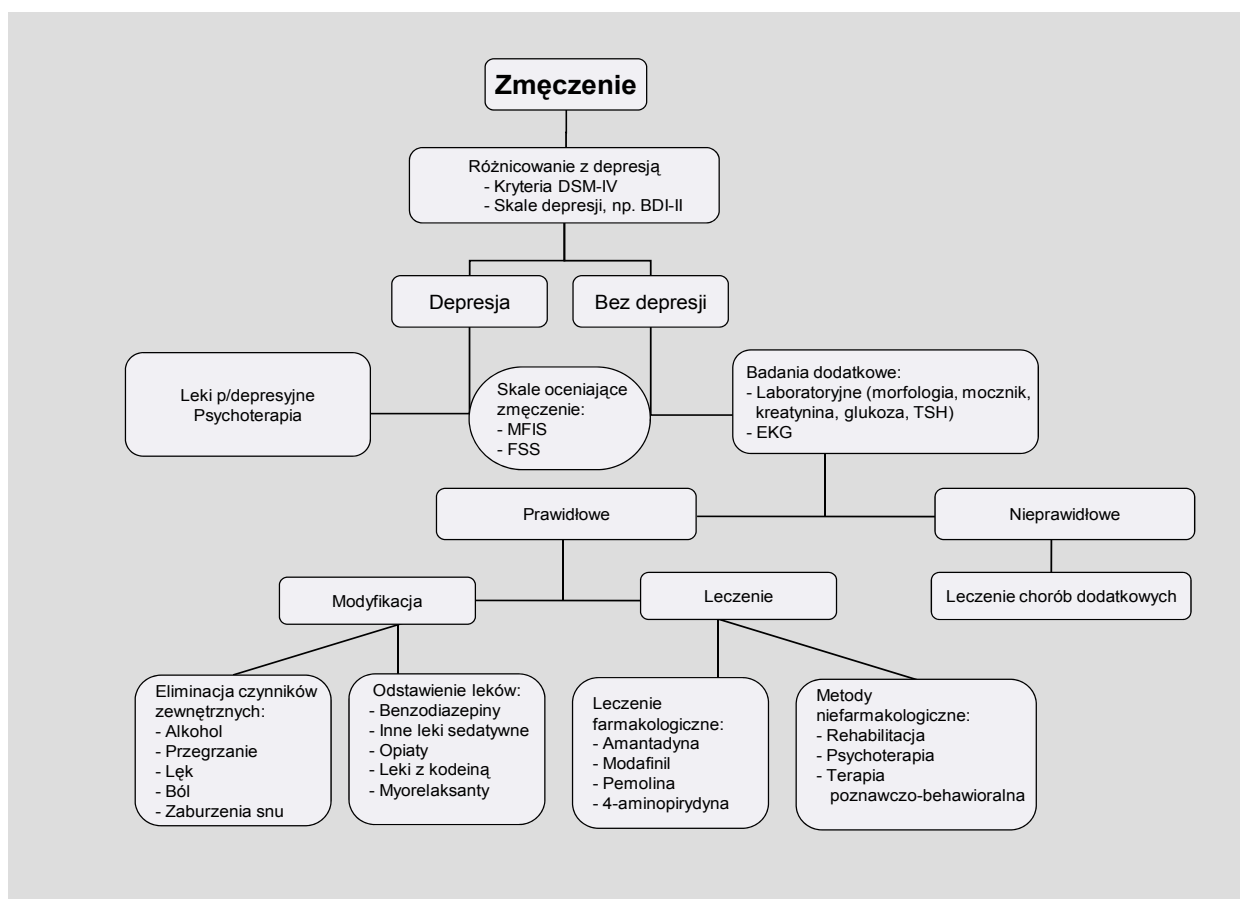
Typ 1 jest zmęczeniem fizjologicznym pojawiającym się wtórnie po wysiłku fizycznym lub intensywnej pracy umysłowej, podobnie jak u ludzi zdrowych. Chorzy z SR wymagają jednak częstszego i dłuższego odpoczynku niż ludzie zdrowi. Typ 2 jest następstwem osłabionej kondycji fizycznej. Pacjenci z SR, podobnie jak zdrowi

niemający dobrej kondycji, szybko się męczą. Typ 3 nazywany zmęczeniem nerwowo-mięśniowym związany jest z tzw. mechanizmem „krótkiego spięcia”. Włókna nerwowe, uszkodzone przez demielinizację, w trakcie wykonywania powtarzanych czynności ulegają kolejnym wyładowaniom aż do wyczerpania. Ten rodzaj zmęczenia mogą złagodzić krótkie przerwy podczas wykonywania czynności, pozwalające na zaoszczędzenie energii. Typ 4 określanej zmęczeniem psychogennym, na ogół towarzyszy depresji. Wymaga zastosowania leczenia przeciwdepresyjnego. Typ 5 jest najczęstszym i powszechnie obserwowanym rodzajem zmęczenia w SR. Występuje u 85–90% chorych [2–5]. Jest często nazywany męczliwością lub zespołem zmęczenia zależnym od SR. Przejawia się jako uczucie przytłaczającego znużenia już po niewielkim wysiłku u osób bez depresji. Prawdopodobnie ten typ zmęczenia wiąże się ze zmianami demielinizacyjnymi, przy udziale czynników immunologicznych, głównie cytokin IL1, IL2, IL6 [2].

DIAGNOSTYKA ZESPOŁU ZMĘCZENIA

Brak jest badań diagnostycznych jednoznacznie potwierdzających rozpoznanie zespołu zmęczenia. Chorzy skarżący się na zmęczenie powinni być poddani dokładnemu badaniu fizykalnemu i przesiewowym badaniom laboratoryjnym. Ważnym zagadnieniem jest wykluczenie depresji jako przyczyny zmęczenia oraz dodatkowych przyczyn organicznych. Konieczne jest wykluczenie ogólnych chorób ustrojowych, takich jak niedokrwistość, cukrzyca, choroby serca, niewydolność nerek czy niedoczynność tarczycy (ryc. 1).

Badaniem diagnostycznym z wyboru w zmęczeniu centralnym jest MRI mózgu, jednak zmiany w obrazie są niespecyficzne [5, 7, 22]. Spektroskopia MRI u chorych z SR wykazuje hypometabolizm neuronów oraz uszkodzenie aksonalne [22]. Pozytronowa tomografia emisyjna pojedynczego fotonu z zastosowaniem fluorodeoksyglukozy u chorych z SR pokazuje obustronnie zmniejszony metabolizm kory przedczołowej, dodatkowej kory ruchowej, skorupy i substancji białej rozciągającej się od skorupy do głowy jądra ogoniastego [22]. W przypadku podejrzenia chorób dotyczących nerwów obwodowych, zaburzeń transmisji nerwowo-mięśniowej oraz miopatii wykonywane są badania elektrofizjologiczne, biochemiczne oraz biopsja mięśni. Przy podejrzeniu zaburzeń funkcji poznawczych, wskazane są testy neuropsychologiczne.



RYC. 1. Algorytm postępowania w zespole zmęczenia
FIG. 1. Algorithm of diagnostics and treatment procedure in patients with fatigue

W rozpoznaniu zmęczenia pomocne są również wystandaryzowane narzędzia do oceny i badań przesiewowych. Znanych jest ponad 30 skal [23, 24]. Najprostszą z nich jest słowna, wzrokowo-analogowa lub numeryczna skala oceny zmęczenia [23]. W powszechnym użyciu są różnorodne kwestionariusze samooceny. Do najczęściej stosowanych należy Skala Ciężkości Zmęczenia (*Fatigue Severity Scale, FSS*) oraz zmodyfikowana Skala Oddziaływania Zmęczenia (*Modified Fatigue Impact Scale, MFIS*) [23–27]. FSS ocenia poziom zmęczenia w 9 sytuacjach dotyczących codziennej aktywności, motywacji, pracy czy życia rodzinnego [27]. MFIS zawiera 21 stwierdzeń dotyczących wpływu zmęczenia na funkcjonowanie psychiczne, fizyczne i społeczne [25, 26]. Wynik końcowy stanowi sumę punktów z poszczególnych pozycji skali. Opisowa Skala Zmęczenia (*Fatigue Descriptive Scale, FDS*) jest specyficzna dla chorych z SR, ocenia 5 aspektów zmęczenia w punktacji od 0 do 17 [28].

Rzadziej stosuje się złożone skale uwzględniające również inne aspekty zmęczenia – fizyczne, emocjonalne, poznawcze: Skalę Samooceny

Zmęczenia (*Brief Fatigue Inventory – BFI*), *Piper Fatigue Scale*, *Fatigue Self Assessment FSA-7*, (*Multidimensional Fatigue Inventory MFI-20*, *Edmonton Functional Assessment Tool – EFAT*) [23, 24].

LECZENIE ZMĘCZENIA

Leczenie zmęczenia jest złożone i często nieskuteczne, ponieważ nie są znane jego mechanizmy. Ważny jest odpowiedni tryb życia, przede wszystkim aktywność fizyczna stosownie do możliwości pacjenta [29, 30]. W ciągu ostatnich lat coraz większą uwagę zwraca się na pozytywny wpływ aktywizacji ruchowej na poczucie zmęczenia u pacjentów SM. Ćwiczenia powinny być dostosowane indywidualnie do każdego pacjenta z uwzględnieniem jego różnych obciążeń, na przykład kardiologicznych, spastyczności, ataksji. Nie są to jednak bezwzględne przeciwwskazania do prowadzenia fizjoterapii. Ogólnie przyjmuje się, że tętno podczas fizjoterapii nie powinno przekraczać 60–80% tętna maksymalnego [30, 31]. Intensywność ćwiczeń należy stopniowo zwiększać.

TABELA 1. Leki stosowane w leczeniu zmęczenia i ich najczęstsze działania niepożądane
TABLE 1. Medicines taken in fatigue treatment and their most frequent adverse events

Lek	Dawka	Najczęstsze działania niepożądane	Uwagi
Amantadyna	100-200 mg 1 ×/d lub 100 mg 2 ×/d rano i w południe	Bardzo często: obrzęk kostek, sinica marmurkowata. Często: lęk, uczucie pustki w głowie, letarg, halucynacje, koszmary nocne, zmniejszenie koncentracji, nerwowość, depresja, bezsenność, jądłowstręt, bóle głowy, ataksja, zaburzenia mowy lub widzenia, niedociśnienie ortostaticzne, suchość błony śluzowej jamy ustnej, nudności, wymioty, zaparcia, bóle mięśni, osłabienie, obfite pocenie się.	Przed rozpoczęciem leczenia oraz po 1 i 3 tyg. od jego rozpoczęcia należy wykonać EKG i określić odstęp QT w celu zapobiegania wystąpieniu <i>torsade de pointes</i> .
Modafinil	200-400 mg/d w dwóch dawkach podzielonych: rano i w południe lub 1 ×/d rano.	Bardzo często: bóle i zawroty głowy, niepokój, uczucie wewnętrznego napięcia, podniecenie, skłonność do agresji, bezsenność, jądłowstręt. Często: zaburzenia koncentracji, uwagi, zaburzenia myślenia, ból brzucha, suchość w jamie ustnej, kołatanie serca, częstoskurcz, nadciśnienie tętnicze, drżenia mięśniowe. Rzadko mogą wystąpić ciężkie powikłania skórne.	Nie zaleca się stosowania modafinilu u chorych z przerostem lewej komory serca, chorobą niedokrwinną i zaburzeniami rytmu serca. Ze względu na możliwość wystąpienia zaburzeń psychicznych nie zaleca się stosowania leku u chorych z psychozami.
Pemolina	20-40 mg/d (rano i w południe) w dwóch dawkach podzielonych lub 1 ×/d rano.	Bardzo często: ból i zawroty głowy, pocenie się, przyspieszenie czynności serca. Często: bezsenność, jeśli lek podano wieczorem. Przedawkowany może wywołać częstoskurcz, rzadziej wymioty, ruchy płasawiczopodobne.	Długotrwałe podawanie prowadzi do stanu zależności psychicznej. Rzadkim, ale poważnym powikłaniem jest toksyczne uszkodzenie wątroby
Metylfenidat	10 -20 mg/d rano i w południe	Bardzo często: ból głowy. Często: bezsenność, drażliwość, agresja, niepokój, chwiejność emocjonalna, nadciśnienie tętnicze, jądłowstręt, nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka, zmniejszenie masy ciała, podrażnienie błony śluzowej jamy ustnej i gardła, zawroty głowy, mimowolne skurcze mięśniowe (tiki), gorączka.	Metylfenidat ma potencjał uzależniający. Należy zachować ostrożność lub unikać prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu.

Najczęściej zalecane są ćwiczenia aerobowe, tak zwany *walking programs*, ćwiczenia z użyciem cykloergonometru, chód na bieżni ruchomej, czasem dowolna aktywność ruchowa, na przykład taniec [31]. W większości badań obserwowano spadek natężenia zmęczenia o średnio 40–50% [29–31].

Istotne znaczenie ma terapia zajęciowa, psychoterapia oraz pomoc socjalna [31–33]. Korzystne efekty obserwowano po zastosowaniu zmiennych pól magnetycznych i krioterapii. Chory powinien unikać czynników nasilających zmęczenie, np. alkoholu, przegrzania. Bardzo istotne jest leczenie objawów mogących nasilać zmęczenie, takich jak podwyższona ciepłota ciała, lęk, depresja, ból, zaburzenia snu czy wzmożone napięcie mięśni [33, 34]. Zmęczenie mogą również nasilać niektóre przewlekłe stosowane leki, np. opiaty, długodziałające benzodiazepiny, leki zawierające

kodeinę, rozluźniające mięśnie oraz powszechnie stosowane leki przeciwłękowe i antydepresyjne [30, 35]. Wśród leków mających zastosowanie w leczeniu zmęczenia można wymienić amantadynę, modafinil oraz pemolinę. Należy pamiętać o licznych przeciwwskazaniach i działaniach ubocznych tych leków (tab. 1).

Najpowszechniej stosowanym lekiem jest amantadyna [36–38]. Wywiera wpływ na neuroprzebieżność cholinergiczną, dopaminergiczną i glutaminergiczną, lecz jej mechanizm poprawy zmęczenia nie jest znany. Efektywność stosowania amantadyny została potwierdzona w licznych badaniach wykonanych metodą podwójnie ślepej próby, które dowiodły, że dawka 200mg/dobę (przyjmowana rano i w południe) znacząco zmniejsza zmęczenie u pacjentów z SR [37, 38]. Kolejne badania wykazały, że jej działanie obserwowane jest jedynie u 50–60% chorych i szybko

się wyczerpuje [36]. Amantadyna ma stosunkowo niewiele objawów ubocznych, sporadycznie mogą wystąpić zaburzenia gastryczne, trudności w oddawaniu moczu i marmurkowatość kończyn [36].

Modafinil, stosowany w leczeniu narkolepsji, jest obecnie jednym z najczęściej testowanych leków [39–42]. W kilku badaniach z zastosowaniem podwójnie ślepej próby okazał się dobrze tolerowany i znacząco zmniejszał objawy zmęczenia w SR w dawce 200 mg/dobę [39–41]. Doniesienia te podważa badanie Stankoffa i wsp. z 2005, gdzie wykazano brak skuteczności modafinilu w porównaniu z placebo [42]. Pomimo że w badaniach modafinil wykazał niskie potencjalne działanie uzależniające, to podczas długotrwałego stosowania możliwość rozwinięcia uzależnienia nie może być całkowicie wykluczona [40, 41]. Do powszechnych objawów ubocznych należą bezsenność, ból głowy, nudności, nerwowość i nadciśnienie.

Pemolina jest sympatykomimetykiem o działaniu dopaminergicznym i może być zalecana u chorych z SR, u których nieskuteczna jest amantadyna i modafinil [38]. W opublikowanych badaniach uzyskano sprzeczne wyniki, wykazano ponadto, że u około 25% pacjentów stosujących pemolinę występują objawy uboczne w postaci zaburzeń snu, bólów i zawrotów głowy oraz nudności [38]. Przeciwno szerszemu stosowaniu pemoliny przemawia ponadto jej potencjalne działanie hepatotoksyczne [38].

Pewną poprawę w leczeniu zmęczenia obserwowano również po stosowaniu metylfenidatu, famprydyny, 3,4 diaminopirydyny, a także kwasu acetylosalicylowego [43, 44]. Famprydyna (4-aminopirydyna), poprzez blokowanie kanałów potasowych może poprawiać przewodzenie impulsów w neuronach z uszkodzoną osłonką mielinową [43]. Wingerchuk wykazał, że popularny kwas acetylosalicylowy, stosowany w dużych dawkach (1300 mg na dobę) może być również skuteczny w leczeniu zmęczenia [44].

Obecnie duże nadzieje wiąże się z nową generacją leków (antagoniści substancji P, antagoniści wazopresyny i antagoniści receptora hormonu konwentrującego melanokortynę) [30].

PODSUMOWANIE

Zmęczenie towarzyszące stwardnieniu rozsianemu może bardzo istotnie wpływać na jakość życia. Mimo że często stanowi główną dolegliwość zgłaszaną przez pacjentów, jest problemem niedocenianym i rzadko rozpoznawanym przez

lekarzy. Leczenie farmakologiczne zmęczenia bywa mało skuteczne. Ważniejsze jest uświadomienie pacjentowi jego przyczyny i określenie sposobu postępowania. Chory powinien unikać czynników nasilających zmęczenie, np. alkoholu, wysokiej temperatury, niektórych leków. Konieczne jest leczenie objawów mogących potęgować zmęczenie, takich jak gorączka, lęk, depresja, ból, bezsenność czy wzmożone napięcie mięśni. Istotne jest również uświadamianie chorym, że brak aktywności fizycznej może zwiększać uczucie zmęczenia poprzez rozwój chorób układu sercowo-naczyniowego oraz osłabienie siły mięśni. Na zwalczanie zmęczenia korzystnie wpływa stopniowany program ćwiczeń fizycznych, odpowiedni do możliwości danego pacjenta. Przydatna może być fizjoterapia, terapia zajęciowa, psycho-terapia oraz pomoc socjalna. Pomocne jest również wsparcie emocjonalne chorego i terapia poznawczo-behawioralna.

PIŚMIENNICTWO

1. Janardhan V., Bakshi R.: *Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of fatigue and depression*. J. Neurol. Sci. 2002; 205(1):51–8.
2. Schapiro R.T.: *Managing symptoms of multiple sclerosis*, Neurol. Clin. 2005; 23: 177–187.
3. Merkelbach S., Sittinger H., Koenig J.: *Is there a differential impact of fatigue and physical disability on quality of life in multiple sclerosis?*, J. Nerv. Ment. Dis. 2002; 190(6): 388–93.
4. Losy J.: *Zmęczenie w stwardnieniu rozsianym*, Farmakoter. Psychiatr. Neurolog. 2005; 3: 279–282.
5. Dworżańska E., Mitosek-Szewczyk K., Stelmasiak Z.: *Zespół zmęczenia w stwardnieniu rozsianym*, Neurol. Neurochir. Pol. 2009; 43: 71–76.
6. Giovanni G.: *Multiple sclerosis related fatigue*, J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2006; 77: 2–5.
7. Broła W., Ziomek M., Czernicki J.: *Zmęczenie w przewlekłych chorobach neurologicznych*, Neurol. Neurochir. Pol. 2007; 41: 340–349.
8. 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; 21:9–14.
9. Trojan D.A., Arnold D., Collet J.P., Shapiro S., Bar-Or A., Robinson A. i wsp.: *Fatigue in multiple sclerosis: association with disease related, behavioural and psychosocial factors*, Mult. Scler. 2007; 13: 985–995.
10. Koch M., Uyttenboogaart M., van Harten A., Heerings M., De Keyser J.: *Fatigue, depression and progression in multiple sclerosis*, Mult. Scler. 2008; 14: 815–822.
11. Latash M., Kalugina E., Nicholas J., Orpett C., Stefoski D., Davis F.: *Myogenic and central neurogenic factors in fatigue in MS*, Mult. Scler. 1996; 1: 236–241.
12. Comi G., Leocani L., Rossi P., Colombo B.: *Physiopathology and treatment of fatigue in multiple sclerosis*, J. Neurol. 2001; 248(3): 174–179.

13. Krupp L.B., Alvarez L.A., LaRocca N.G., Scheinberg L.C.: *Clinical characteristics of fatigue in multiple sclerosis*, Arch. Neurol. 1988; 45: 435–437.
14. Ford H., Trigwell P., Johnson M.: *The nature of fatigue in multiple sclerosis*, J. Psychosom. Res. 1998; 45: 33–38.
15. Comi G., Leocani L., Rossi P., Colombo B.: *Pathophysiology and treatment of fatigue in multiple sclerosis*, J. Neurol. 2001; 248: 174–79.
16. Scott L.V., Dinan T.G.: *The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome: focus on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis*. Funct. Neurol. 1999; 14: 3–11.
17. Téllez N., Comabella M., Julià E., Río J., Tintoré M., Brieve L. i wsp.: *Fatigue in progressive multiple sclerosis is associated with low levels of dehydroepiandrosterone*. Mult. Scler. 2006; 12: 487–494.
18. Kelley K.W., Bluthé R.M., Dantzer R., Zhou J.H., Shen W.H., Johnson R.W., Broussard S.R.: *Cytokine-induced sickness behavior*, Brain Behav. Immun. 2003; 17 (Suppl 1): S112 – 118.
19. Heesen C., Nawrath L., Reich C., Bauer N., Schulz K.H., Gold S.M.: *Fatigue in multiple sclerosis: an example of cytokine mediated sickness behaviour?*, J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2006; 77: 34–39.
20. Rönnbäck L., Hansson E.: *On the potential role of glutamate transport in mental fatigue*, J. Neuroinflammation 2004; 1: 22.
21. Krupp L.B., Elkins L.E.: *Fatigue and declines in cognitive functioning in multiple sclerosis*, Neurology 2000; 55: 934–39.
22. Filippi M., Rocca M.A., Colombo B., Falini A., Codella M., Scotti G., Comi G.: *Functional magnetic resonance imaging correlates of fatigue in multiple sclerosis*, NeuroImage 2002; 15: 559–67.
23. Dittner A.J., Wessely S.C., Brown R.G.: *The assessment of fatigue: a practical guide for clinicians and researchers*, J. Psychosom. Res. 2004; 56: 157 – 170.
24. Schwartz J., Jandorf L., Krupp L.B.: *The measurement of fatigue: a new scale*, J. Psychosom. Res. 1993; 37: 753–762.
25. Gruszczak A., Bartosik-Psujek H., Pocińska K., Stelmasiak Z.: *Analiza walidacyjna wybranych aspektów psychometrycznych polskiej wersji Zmodyfikowanej Skali Wpływu Zmęczenia (Modified Fatigue Impact Scale) – wyniki wstępne*, Neurol. Neurochir. Pol. 2009; 43, 2: 148–154.
26. Téllez N., Río J., Tintoré M., Nos C., Galán I. Montalban X.: *Does the Modified Fatigue Impact scale offer a more comprehensive assessment of fatigue in MS?* Mult. Scler. 2005; 11: 198–202.
27. Krupp L.B., LaRocca N.G., Muir-Nash J., Steinberg A.D.: *The fatigue severity scale: application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus*, Arch. Neurol. 1989; 46: 1121–1123.
28. Iriarte J., Katsamakis G., De Castro P.: *The fatigue descriptive scale (FDS): a useful tool to evaluate fatigue in multiple sclerosis*, Mult. Scler. 1999; 5: 010 – 16.
29. Branas P., Jordan R., Fry-Smith A., Burls A., Hyde C.: *Treatment for fatigue in multiple sclerosis: a rapid and systematic review*. Health. Technol. Assess. 2000; 4: 1–61.
30. Lee D., Newell R., Ziegler L., Topping A.: *Treatment of fatigue in multiple sclerosis: a systematic review of the literature*, Int. J. Nurs. Pract. 2008; 14: 81–93.
31. Heesen C.: *Exercise and MS fatigue*, Mult. Scler. 2007; 13: S7–S273.
32. Astrand P.O.: *Exercise physiology and its role in disease prevention and in rehabilitation*, Arch. Phys. Med. Rehabil. 1987; 68: 305–309.
33. Petajan J.H., Gappmaier E., White A.T., Spencer M.K., Mino L., Hicks R.W.: *Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis*, Ann. Neurol. 1996; 39: 432–441.
34. Mostert S., Kesselring J.: *Effects of a short-term exercise training program on aerobic fitness, fatigue, health perception and activity level of subjects with multiple sclerosis*, Mult. Scler. 2002; 8: 161–168.
35. Johansson S., Ytterberg C., Hillert J., Widen Holmqvist L., von Koch L.: *A longitudinal study of variations in and predictors of fatigue in multiple sclerosis*, J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2008;79(4):454–457.
36. Murray T.J.: *Amantadine therapy for fatigue in multiple sclerosis*, Can. Neurol. Sci. 1985; 12: 251–254.
37. Canadian MS Research Group.: *A randomized controlled trial of amantadine in fatigue associated with multiple sclerosis*, Can. J. Neurol. Sci. 1987; 14: 273–78.
38. Geisler M.W., Sliwinski M., Coyle P.K., Masur D.M., Doscher C., Krupp L.B.: *The effects of amantadine and pemoline on cognitive functioning in multiple sclerosis*. Arch. Neurol. 1996; 53: 185–188.
39. Kraft G.H., Bowen J., Stankoff B.: *Modafinil for fatigue in MS: A randomized placebo-controlled double-blind study*, Neurology 2005; 65: 1995–1997.
40. Willoughby E.: *Modafinil for fatigue in multiple sclerosis* J. Neurol.,Neurosurg. Psychiatry 2002; 72: 150–150.
41. Zifko U.A., Rupp M., Schwarz S., Zipko H.T, Maida E.M., *Modafinil in treatment of fatigue in multiple sclerosis: results of an open-label study*, J. Neurol. 2002; 249: 983–87.
42. Stankoff B., Waubant E., Confavreux C. Edan G., Debouverie M., Rumbach L. i wsp.: *Modafinil for fatigue in MS: a randomized placebo-controlled double-blind study*, Neurology 2005; 64: 1139 – 1143.
43. Rossini P.M., Pasqualetti P., Pozzilli C. Grasso M.G., Millefiorini E., Graceffa A. i wsp.: *Fatigue in progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind, placebo-controlled, crossover trial of oral 4-aminopyridine*, Mult. Scler. 2001; 7: 354–8.
44. Wingerchuk D.M., Benarroch E.E., O'Brien P.C., Keegan B.M., Lucchinetti C.F., Noseworthy J.H. i wsp.: *A randomized controlled placebo crossover trial of aspirin for fatigue in multiple sclerosis*, Neurology 2005; 64: 1267 – 1269.

Waldemar Broła
 Oddział Neurologii Szpitala Św. Łukasza,
 ul. Gimnazjalna 41B, 26-200 Końskie,
 tel. 041/372 9259
 e-mail: wbroła@wp.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 6 maja 2010
 Zaakceptowano do druku: 10 czerwca 2010